



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA  
CORSO DI LAUREA IN: MEDICINA E CHIRURGIA

**Spondilodisciti spontanee: analisi comparativa  
dell'outcome tra pazienti operati e trattati  
conservativamente**

RELATORE

*Chiar.imo Maurizio Iacoangeli*

CORRELATORE

*Dott. Salvatore Veccia*

CORRELATORE

*Dott. Alessandro Di Rienzo*

CANDIDATO

*Alessandro Battarra*

A.A. 2021/2022

## INDICE ANALITICO

Abbreviazioni e acronimi.....	3
Elenco delle figure.....	4
Elenco dei grafici.....	6
Elenco delle tabelle.....	7
INTRODUZIONE .....	8
1.LA PATOLOGIA.....	9
1.1 OSTEOMIELITI: caratteristiche generali e classificazione.....	9
1.2 SPONDILODISCITI: caratteristiche generali .....	12
1.2.1 EPIDEMIOLOGIA.....	13
1.2.2 CONDIZIONI PREDISPONENTI.....	14
1.2.3 SEDI.....	14
1.2.4 MECCANISMI PATOGENETICI.....	16
1.2.5 MICROBIOLOGIA.....	17
1.2.6 DIAGNOSI.....	19
1.2.6.1 SINTOMI E SEGNI.....	19
1.2.6.2 DATI DI LABORATORIO.....	22
1.2.6.3 ESAMI STRUMENTALI.....	23
1.2.7 TECNICHE DI ISOLAMENTO MICROBIOLOGICO.....	29
1.2.8 TRATTAMENTO.....	31
1.2.8.1 TRATTAMENTO CONSERVATIVO.....	31
1.2.8.2 TRATTAMENTO CHIRURGICO.....	36
1.2.8.2.1 NECESSITA' DI STABILIZZAZIONE E FOCUS SUI MATERIALI.....	44
1.2.9 OUTCOME.....	47

2. LO STUDIO.....	48
2.1 SCOPI.....	48
2.2 MATERIALI E METODI.....	48
2.3 DESCRIZIONE.....	54
2.4 RISULTATI.....	59
2.5 DISCUSSIONE.....	75
3. CONCLUSIONI.....	78
4. BIBLIOGRAFIA.....	79
5. RINGRAZIAMENTI.....	89

## ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

**IDSA** (Infectious Disease Society of America)

**SD** (Spondilodisciti)

**CNS** (Stafilococchi Coagulasi Negativi)

**RM** (Risonanza Magnetica)

**VES** (Velocità di Eritrosedimentazione)

**PCR** (Proteina C Reattiva)

**TC** (Tomografia Computerizzata)

**SPILF** (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française)

**MSSA** (*Staphylococcus aureus* Meticillino-sensibile)

**MRSA** (*Staphylococcus aureus* Meticillino-resistente)

**Ag** (Argento)

**IRC** (Insufficienza renale cronica)

**DM** (Diabete mellito)

**IA** (Ipertensione arteriosa)

**O.D.** (Omne in die)

**B.I.D.** (Bis in die)

**T.I.D.** (Ter in die)

## ELENCO DELLE FIGURE

<b>Fig.1:</b> Struttura dell'osso.....	10
<b>Fig.2:</b> Classificazione delle osteomieliti di Walvodgel.....	11
<b>Fig.3:</b> La colonna vertebrale. Disposizione di vertebre, dischi intersomatici e legamenti.....	12
<b>Fig.4:</b> Spondilodiscite del tratto vertebrale lombare L4-L5 in RM T1.....	15
<b>Fig.5:</b> Spondilodiscite del tratto vertebrale toracico T7-T8-T9 in RM T1 post-contrasto.....	15
<b>Fig.6:</b> Spondilodiscite del tratto vertebrale cervicale C3-C4-C5-C6 con raccolte flogistiche intracanalari e paravertebrali associata a compressione midollare RM T2.....	15
<b>Fig.7:</b> Le deformità del morbo di Pott, o SD tubercolare.....	22
<b>Fig.8:</b> Fratture vertebrali patologiche in SD L1-L2. Radiografia standard.....	24
<b>Fig.9:</b> Irregolarità del piatto vertebrale, erosione ossea e distruzione discale in una SD piogenica. Reperto TC.....	25
<b>Fig.10:</b> Edema, erosione discale e distruzione dei piatti vertebrali in SD D9-D10 Reperto RMN in sequenza T1 (A) e T2 (B).....	26
<b>Fig.11:</b> SD D9-D12. Reperto PET-TC.....	27
<b>Fig.12:</b> Paziente con SD D3-D4. Ago-biopsia in scopia.....	30
<b>Fig.13:</b> Rappresentazione anatomica della colonna vertebrale.....	38
<b>Fig.14:</b> Rappresentazione della classificazione secondo Denis.....	38
<b>Figura 15-16:</b> Scomposizione vertebrale >2mm con distruzione del margine posteriore del corpo vertebrale TC (Sn) e RM T2 (Dx).....	39
<b>Figura 17-18:</b> Slargamento dello spazio interlaminare ed interspinoso >2mm slargamento dello spazio articolare interapofisiario, disallineamento delle articolazioni, perdita di contatto articolare tra le faccette contigue RM T1.....	39
<b>Fig.19:</b> Immagine Rx di stabilizzazione vertebrale di una SD D2-D3.....	40
<b>Fig.20:</b> (A, B) Immagini preoperatorie di risonanza magnetica mostranti una SD piogenica a D3-D4 con distruzione ossea e instabilità associata ad	

accesso epidurale causante un'iniziale compressione midollare. (C, D)

Immagini postoperatorie di TC sagittale con ricostruzione 3D raffigurante una stabilizzazione posteriore con viti transpeduncolari e decompressione della livelli D3-D4.....41

**Fig.20-21:** Immagini radiografiche in antero-posteriore (Sx) e latero-laterale (Dx) di stabilizzazione cervicale C5-C6-C7.....43

**Fig.22-23:** Immagini operatorie di stabilizzazione vertebrale tramite viti e barre in titanio.....45

**Fig.24:** Vite peduncolare monoassiale in titanio, rivestita da nanoparticelle di Ag.....46

**Fig.25:** Numerical Rating Scale (NRS).....51

**Fig.26:** Barthel index.....51

**Fig.27:** ASIA score.....52

## ELENCO DEI GRAFICI

<b>Grafico 1.</b> Distribuzione raccolte flogistiche all'imaging T0.....	60
<b>Grafico 2.</b> Distribuzione febbre Gruppo 1 e 2.....	61
<b>Grafico 3.</b> Andamento NRS Gruppo 1 al T0-T1.....	62
<b>Grafico 4.</b> Andamento NRS Gruppo 2 al T0-T1.....	62
<b>Grafico 5.</b> Andamento NRS Gruppo 1 al T1-T2.....	63
<b>Grafico 6.</b> Andamento NRS Gruppo 2 al T1-T2.....	63
<b>Grafico 7.</b> Confronto Barthel score Gruppi 1 e 2 al T0.....	64
<b>Grafico 8.</b> Confronto Barthel score Gruppi 1 e 2 al T3.....	64
<b>Grafico 9.</b> Confronto ASIA score Gruppi 1 e 2 al T0.....	65
<b>Grafico 10.</b> Confronto ASIA score Gruppi 1 e 2 al T1.....	66
<b>Grafico 11.</b> Confronto ASIA score Gruppi 1 e 2 al T2.....	66
<b>Grafico 12.</b> Confronto ASIA score Gruppi 1 e 2 al T3.....	66
<b>Grafico 13.</b> Confronto dell'andamento della PCR per i gruppi 1 e 2 al T0-T1-T3.....	67
<b>Grafico 14.</b> Confronto dell'andamento della VES per i gruppi 1 e 2 al T0-T1-T3.....	68
<b>Grafico 15.</b> Distribuzione della leucocitosi nei Gruppi 1 e 2 al T0-T1-T2.....	69
<b>Grafico 16.</b> Rappresentazione grafica della degenza media ospedaliera dei Gruppi 1 e 2 .....	70
<b>Grafico 17.</b> Rappresentazione grafica della degenza media pazienti ricoverati dei Gruppi 1 e 2.....	71
<b>Grafico 18.</b> Rappresentazione grafica della durata terapia antibiotica dei Gruppi 1 e 2 .....	72
<b>Grafico 19.</b> Rappresentazione grafica della <i>durata ortesi</i> dei Gruppi 1 e 2.....	73
<b>Grafico 20.</b> Rappresentazione grafica del <i>numero livelli interessati</i> per paziente dei Gruppi 1 e 2 .....	74
<b>Grafico 21.</b> Rappresentazione grafica della media <i>numero livelli interessati</i> dei Gruppi 1 e 2.....	74

## ELENCO DELLE TABELLE

<b>Tabella 1.</b> Terapia empirica anti-stafilococcica: Linee Guida Italiane per la Diagnosi e la Terapia delle Osteomieliti e delle Infezioni Protesiche negli Adulti.....	33
<b>Tabella 2.</b> Terapia mirata: Linee Guida Italiane per la Diagnosi e la Terapia delle Osteomieliti e delle Infezioni Protesiche negli Adulti.....	35
<b>Tabella 3.</b> Dati dell'analisi statistica dell' <i>imaging</i> .....	60
<b>Tabella 4.</b> Distribuzione raccolte flogistiche all' <i>imaging</i> T0.....	60
<b>Tabella 5.</b> Distribuzione <i>febbre</i> .....	61
<b>Tabella 6.</b> Dati dell'analisi statistica dell' <i>NRS</i> .....	62
<b>Tabella 7.</b> Dati dell'analisi statistica del <i>Barthel score</i> .....	64
<b>Tabella 8.</b> Dati dell'analisi statistica dell' <i>ASIA score</i> .....	65
<b>Tabella 9.</b> Dati dell'analisi statistica della <i>PCR</i> .....	67
<b>Tabella 10.</b> Dati dell'analisi statistica della <i>VES</i> .....	68
<b>Tabella 11.</b> Dati dell'analisi statistica della <i>leucocitosi</i> .....	69
<b>Tabella 12.</b> Dati dell'analisi statistica della <i>degenza ospedaliera</i> .....	70
<b>Tabella 13.</b> Dati dell'analisi statistica della <i>degenza pazienti ricoverati</i> .....	71
<b>Tabella 14.</b> Dati dell'analisi statistica della <i>durata terapia antibiotica</i> .....	72
<b>Tabella 15.</b> Dati dell'analisi statistica della <i>durata ortesi</i> .....	73
<b>Tabella 16.</b> Dati dell'analisi statistica del <i>numero livelli interessati</i> .....	74



## INTRODUZIONE

Le infezioni della colonna vertebrale sono patologie antiche: le prime testimonianze risalgono all'Età del Ferro in scheletri umani con lesioni di verosimile natura tubercolare, oltre che in mummie egizie datate al 4000 a.C <sup>[1]</sup>. La prima testimonianza scientifica di questo tipo di infezione risale al 1879 ed è attribuita al medico francese Lannelongue.

Nella letteratura scientifica anglofona invece il primo case report riguardante un paziente affetto da osteomielite vertebrale è stato pubblicato nel 1917 da Eisendrath e Schram, chirurghi del Micheal Reese Hospital di Chicago, negli "Annals of Surgery". Da allora le innovazioni tecnologiche in campo medico-chirurgico e l'introduzione delle terapie antimicrobiche hanno reso possibile un miglioramento dell'iter diagnostico e terapeutico e, quindi, della prognosi dei pazienti affetti da osteomielite vertebrale. Consistenti cambiamenti si sono verificati anche dal punto di vista epidemiologico. Da un lato la lotta alla tubercolosi ha diminuito drammaticamente nei Paesi occidentali l'incidenza di quella che nel passato era la forma classica di presentazione della spondilodiscite, ovvero il morbo di Pott. Dall'altro l'aumento della sopravvivenza media gravata da numerose comorbidità predisponenti quali IRC, DM, IA, tumori maligni, malattie cardiache croniche, condizioni di immunodressione, l'uso di droghe per via endovenosa, condizioni acute oggi trattabili come endocarditi infettive, sepsi e la diffusione di tecniche di neurochirurgia e chirurgia ortopedica della colonna vertebrale, ha creato una nuova categoria di osteomieliti vertebrali piogeniche che vanno a complicare le manipolazioni chirurgiche locali.

Le infezioni della colonna vertebrale costituiscono un importante problema clinico che può mettere a rischio la vita dei pazienti con un importante tasso di comorbidità. Spesso necessita di una terapia medica aggressiva accompagnata sempre più frequentemente da un intervento chirurgico <sup>[3]</sup>. La loro relativa rarità fa sì che la Letteratura sull'argomento sia costituita principalmente da case reports e da studi retrospettivi su casistiche piuttosto ridotte: lo studio più ampio disponibile fino a pochi anni orsono è stato effettuato con la collaborazione di 7 cliniche dell'area urbana di Cleveland, ed ha raccolto 253 pazienti ricoverati dagli anni '50 al 2000 <sup>[3]</sup>.

Più recentemente invece, abbiamo come riferimento un consistente studio tedesco effettuato su 237 pazienti analizzati dal 2010 al 2018 con un seguimiento medio di circa 32 mesi. La comunità scientifica internazionale per molti anni non è stata in grado di formulare Linee Guida inerenti classificazione, diagnosi e terapia delle infezioni della colonna vertebrale fino al settembre 2015 quando Infectious Disease Society of America (IDSA) ha pubblicato le Linee guida per la “*Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults*”<sup>[4]</sup>.

L’obiettivo del nostro studio consiste in un’attenta analisi e confronto dell’outcome, inteso come outcome clinico, radiologico e laboratoristico, tra due gruppi di pazienti affetti da SD spontanee trattati attraverso i due percorsi terapeutici di riferimento, conservativo e chirurgico. Da questo confronto ci aspettiamo di trarre dati incoraggianti e favorevoli per i pazienti sottoposti a chirurgia, tali da proporre un ampliamento delle indicazioni e un incoraggiamento al trattamento chirurgico di questa patologia.

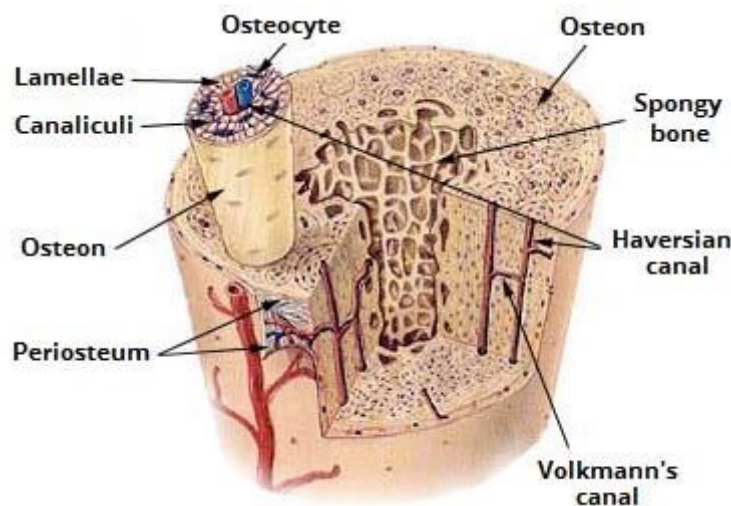
## **1 LA PATOLOGIA**

### **1.1 OSTEOMIELITI: caratteristiche generali e classificazione**

Raramente si pensa allo scheletro come ad un target per infezioni microbiche, tuttavia le osteomieliti rappresentano un capitolo importante e vasto della patologia dello scheletro che coinvolgono in prima persona infettivologi, neurochirurghi e ortopedici ma anche chirurghi plastici, dermatologi e tutta una serie di altre figure professionali che devono lavorare sinergicamente affinché si possa raggiungere il miglior outcome possibile del paziente.

L’osteomielite è un processo infiammatorio suppurativo del midollo osseo, al quale partecipano attivamente anche l’endostio ed il periostio, mentre le trabecole ed i sistemi osteonici ne sono interessati in modo passivo con fenomeni di necrosi e di osteolisi. Tale processo infiammatorio è del tutto simile a quello che si realizza in altri distretti dal quale si differenzia solamente per la risposta del tessuto osseo che è caratterizzata da fenomeni necrotici, osteolitici ed iperostotici<sup>[5]</sup>. Le aree osse e colpite dal processo infettivo si caratterizzano per la presenza di essudato purulento contenente batteri o miceti e cellule infiammatorie. Tale materiale, tuttavia, viene a formarsi in un’area più o

meno ampia (canale diafisario o lacune spugnose) ma pur sempre dotata di pareti rigide, rappresentate dal periostio. Si comprende perciò come l'accumulo del materiale purulento vada a determinare un aumento della pressione all'interno dell'osso gravando sulle altre strutture presenti, soprattutto quelle vascolari. Ne consegue un collasso dei vasi minori che provoca necrosi più o meno estesa ed espansione dell'infezione.



**Figura 1.** Struttura dell'osso.

Dal punto di vista del decorso clinico, l'osteomielite può avere un andamento *acuto*, rapidamente distruttivo, con evoluzione nel giro di pochi giorni o settimane, o *subacuto-cronico* della durata di mesi o addirittura anni, caratterizzato da flogosi cronica e persistenza in loco dell'agente patogeno <sup>[6,7]</sup>. Tipici esempi di osteomielite a decorso subacuto sono quelle vertebrali tubercolari e brucellari. La maggior parte delle osteomieliti acute possono essere trattate esclusivamente con la terapia antibiotica mentre per quanto riguarda le condizioni croniche la terapia antibiotica è più spesso affiancata da una chirurgia di "debridement".

Secondo la **Classificazione di Waldvogel** possiamo riconoscere varie forme di osteomielite in base al meccanismo patogenetico determinante. Le *osteomieliti ematogene*, più tipiche del bambino, sostenute da una batteriemia talora successiva a un trauma o alla presenza di un focolaio infettivo a distanza setticemico. Le *osteomieliti ematogene* negli adulti tipicamente insorgono a livello della colonna vertebrale e solo

nel 50% dei pazienti si riesce ad identificare il focolaio primario di infezione. Le sedi più comuni tra i focolari primari sono le infezioni del tratto urinario, della cute e dei tessuti molli, le infezioni correlate a cateterizzazione e le endocarditi. Si differenziano poi *osteomieliti da contiguità*, in cui l'agente infettivo raggiunge la struttura ossea da focolai infettivi contigui, soprattutto in caso di fratture esposte, infezioni protesiche, interventi chirurgici o infezioni croniche dei tessuti molli. Infine, secondo tale classificazione, una parte di *osteomieliti* sono *legate a insufficienza vascolare*, che genera necrosi ossea e conseguente sovra-infezione, condizione caratteristica di pazienti diabetici o con insufficienza vascolare cronica [8].

#### **WALDVOGEL CLASSIFICATION SYSTEM**

*Based on pathogenesis of bone infection*

##### **Osteomyelitis types:**

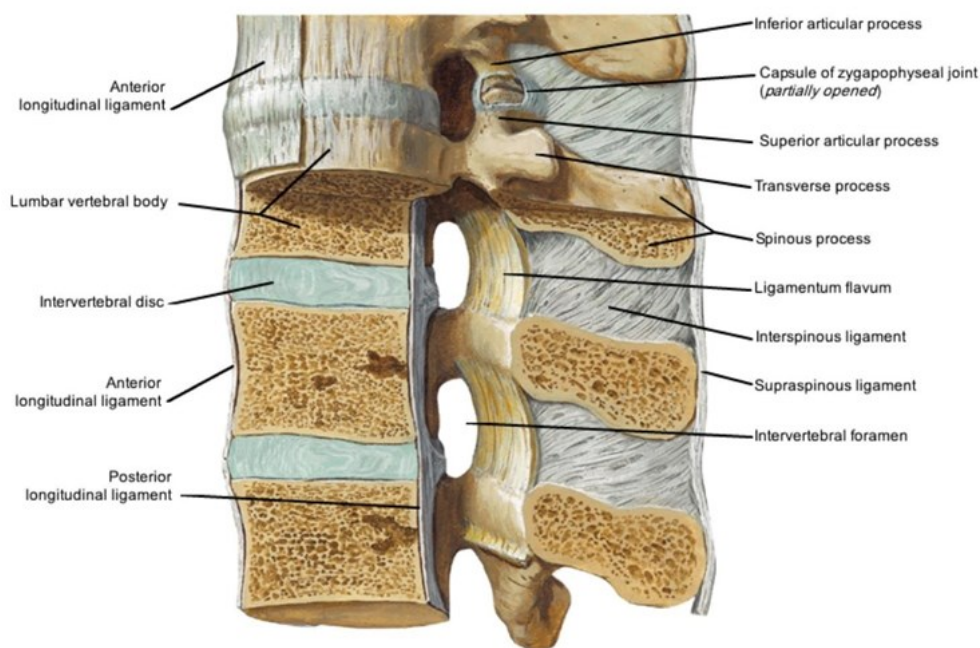
- Hematogenous (transported by blood; more common in children, usually involves femur or tibia; often due to trauma)
- Contiguous (transported from adjacent site; more common in adults; usually involves the long bones; often due to open fractures, infected prostheses or chronic soft tissue infections)
- Osteomyelitis due to vascular insufficiency (more common in older adults and patients with diabetes; tends to be a polymicrobial infection)

**Figura 2.** Classificazione delle osteomieliti secondo Waldvogel

La nostra attenzione si focalizza sulle osteomieliti della colonna vertebrale, la cui complessità strutturale determina la possibilità di un coinvolgimento infettivo di ogni sua componente.

## 1.2 SPONDILODISCITI: caratteristiche generali

La spondilodiscite è un processo infettivo-infiammatorio-suppurativo che coinvolge principalmente l'osso (soma vertebrale) e il tessuto connettivo fibro-cartilagineo (disco intervertebrale), e secondariamente le strutture circostanti (tessuti molli, legamenti, muscoli...). In Letteratura e in ambito clinico, sono utilizzati diversi termini per indicare le infezioni della colonna vertebrale quali: discite, spondilodiscite, spondilite, osteomielite vertebrale e infezione spinale, con conseguente confusione nella nomenclatura. Per una classificazione precisa e corretta, identifichiamo con discite, un processo infettivo vertebrale confinato esclusivamente al disco intervertebrale, con spondilite un processo infettivo che affetta i somi vertebrali e più di rado gli archi, ed infine con spondilodiscite la compresenza di entrambe le forme patologiche. Il termine spondilodiscite inoltre viene spesso intercambiato dal più aspecifico osteomielite vertebrale, indicando quest'ultimo un'infezione alle strutture osteo-articolari della colonna vertebrale.



**Figura 3.** La colonna vertebrale.

Disposizione di vertebre, dischi intersomatici e legamenti.

Dal punto di vista clinico, l'ampio intervallo di tempo che spesso intercorre tra l'instaurarsi del processo patologico e la diagnosi rende molto difficile la possibilità di distinguere tra un'insorgenza a livello discale o somatico poiché il coinvolgimento è spesso completo interessando somi vertebrali, disco interposto e molto frequentemente tessuti paravertebrali. Nella pratica questi termini si usano quindi in maniera intercambiabile e spesso poco rispettosa delle rispettive definizioni.

Le SD mostrano alcune differenze rispetto alle altre forme di osteomielite. Infatti, mentre le osteomieliti non assiali sono più frequentemente conseguenza di traumi e fratture, le SD sono di solito di natura ematogena (spontanee) o secondarie ad una manovra invasiva iatrogena a livello rachideo (post-chirurgiche), più rare sono invece le infezioni rachidee da diffusione per contiguità, assimilabili anch'esse alla categoria delle SD spontanee <sup>[9,10,11]</sup>.

### 1.2.1 EPIDEMIOLOGIA

Le spondilodisciti rappresentano il 3-5% di tutte le osteomieliti e sono la terza osteomielite per frequenza nei >50 anni <sup>[12,13]</sup>. L'incidenza di questa patologia è in aumento ed attualmente si attesta sui 2.4:100000 abitanti/anno che tende a salire a 6.5:100000 abitanti anno per i soggetti di età compresa tra i 50 e i 70 anni <sup>[14,15]</sup>. Recenti studi effettuati in Germania hanno inoltre rilevato un'incidenza di 12:100000 abitanti/anno <sup>[16]</sup>. Anche se tutte le età possono essere interessate è evidente una tipologia bimodale di presentazione con un primo picco nei soggetti di età inferiore a 20 anni, specialmente bambini, ed un secondo picco, più consistente, tra i 50 e i 70 anni. Le SD interessano infatti principalmente la VI e VII decade di vita, e rappresentano la forma più diffusa di osteomielite ematogena dopo i 50 anni di età <sup>[1]</sup>. I maschi sembrano essere colpiti maggiormente delle femmine con un rapporto di 1.5- 3:1, differenza che tuttavia non risulta presente nei soggetti di età inferiore a 20 anni. Una menzione a parte meritano le SD tubercolari che in aree geografiche dove la tubercolosi è endemica, come l'Africa ed il Subcontinente indiano, si manifestano tipicamente in età pediatrica

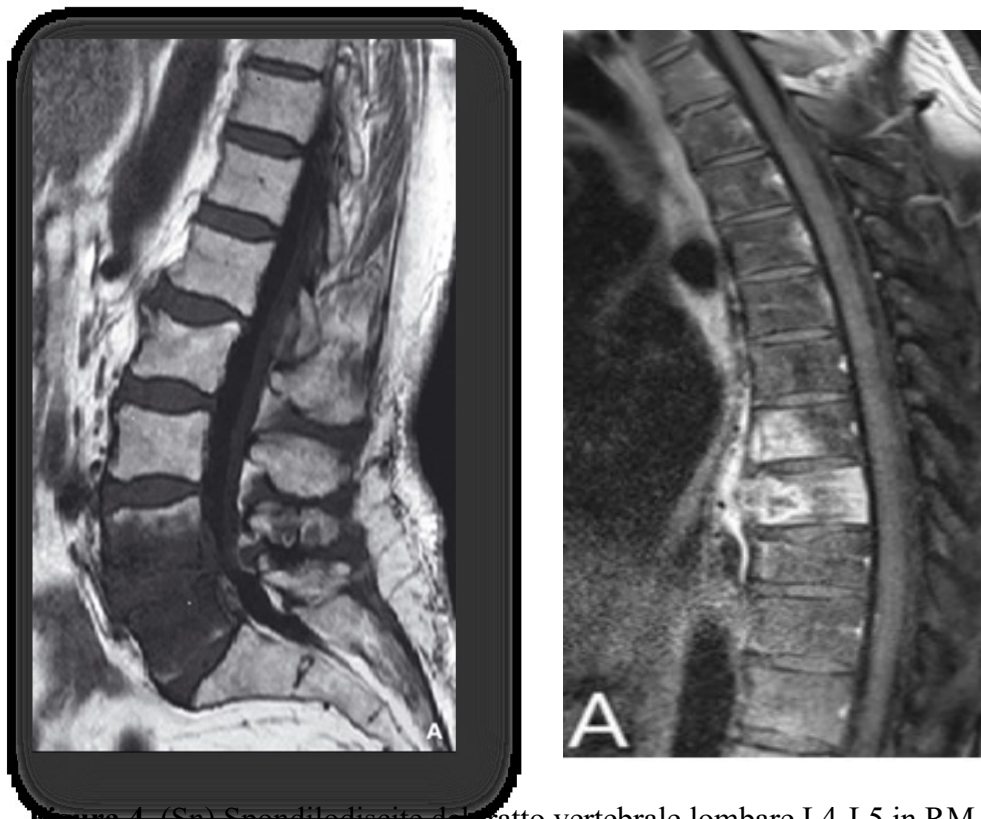
mentre nei paesi industrializzati si manifestano negli adulti al di sopra i 40 anni [17,18,19,20,21].

### 1.2.2 CONDIZIONI PREDISPONENTI

Le **condizioni predisponenti** una SD sono suddivisibili in due categorie: *condizioni sistemiche e locali*. Quelle *sistemiche* includono malattie croniche, quali diabete mellito, insufficienza renale cronica con e senza terapia dialitica, cardiopatie croniche, obesità, epatiti croniche e cirrosi, neoplasie, patologie reumatologiche; condizioni di immunosoppressione, quali infezione da HIV e uso di terapia immunosoppressiva cronica ed infine, l'abuso di alcolici e l'utilizzo di droghe per via endovenosa. Per quanto attiene le condizioni predisponenti *locali* riconosciamo invece pregressi traumi o fratture a livello rachideo, patologie degenerative della colonna vertebrale, quali osteoporosi, discopatie, spondiloartrosi, spondilolistesi, spondilite anchilosante e precedenti interventi chirurgici o procedure invasive al rachide come discografia e chemionucleolisi. Anche l'età avanzata, di per sé, può essere considerata un fattore predisponente la SD [1,22,23,24,25,26,27].

### 1.2.3 SEDI

Per quanto riguarda **le sedi**, le SD possono interessare ogni tratto della colonna vertebrale. La colonna lombare è la più colpita, seguita da quella toracica, cervicale e sacrale. Il coinvolgimento della colonna toracica, tuttavia, determina più di frequente deficit neurologici. Nella maggior parte dei casi sono coinvolte due vertebre contigue, talvolta però possono esserne interessate anche più di due. Infine la localizzazione multipla, ovvero il coinvolgimento contemporaneo di più tratti distanti tra loro, è raro ma possibile [28,29].



**Figura 4.** (Sa) Spondilodiscite del tratto vertebrale lombare L4-L5 in RM T1. **Figura 5.** (Dx) Spondilodiscite del tratto vertebrale toracico T7-T8-T9 in RM T1 post-contrasto.



**Figura 6.** Spondilodiscite del tratto vertebrale cervicale C3-C4-C5-C6 con raccolte flogistiche intracanalari e paravertebrali associata a compressione midollare RM T2.



## 1.2.4 MECCANISMI PATOGENETICI

Dal punto di vista dei **meccanismi patogenetici** riconosciamo 3 forme:

- Le SD da *diffusione ematogena* sono le più frequenti in tutte le fasce d'età, rappresentando il 70-80% dei casi; sono successive ad un episodio batteriemico a partenza da un focolaio infettivo primitivo (endocardite, ascessi variamente localizzati, infezioni cutanee, infezioni urinarie o polmonari, infezioni osteoarticolari a distanza) o secondario ad un intervento chirurgico o a una manovra invasiva a distanza (chirurgia pelvica, uro-genitale, cardiaca, vascolare, posizionamento di cateteri intravascolari) <sup>[30,31]</sup>. In alcuni casi possono essere successive a batteriemie da uso di droghe per via endovenosa. Spesso sono presenti contestuali fattori di rischio che possono aumentare la suscettibilità dell'osso all'instaurarsi del processo infettivo. Per tale gruppo di SD la comprensione della vascolarizzazione della colonna nelle varie fasi della vita può aiutarci a spiegare due differenti tipologie di patologia, una tipica dei bambini e l'altra degli adulti. In età giovanile e particolarmente nei bambini l'interessamento discale ed osseo è in genere limitato: in tale fascia d'età il disco vertebrale è infatti vascolarizzato poiché sono presenti multiple anastomosi arteriose, derivate dalle arterie intraossee che penetrano sino all'interno del disco e che andranno incontro a involuzione intorno alla terza decade di vita. Nei bambini un episodio batteriemico può generare un embolo settico che causa infarto osseo tendenzialmente limitato al disco intervertebrale con conseguente discite, poiché le numerose anastomosi riescono a garantire comunque un buon apporto arterioso limitando il danno. Nell'adulto invece il disco è avascolarizzato e l'osso spongioso subcondrale è irrorato da arterie terminali: in corso di batteriemia un embolo settico può generare un infarto osseo esteso che successivamente potrà espandersi ai corpi vertebrali adiacenti tramite la rete vascolare intermetafisaria <sup>[32,33,34]</sup>. L'arteria segmentale irroro due corpi vertebrali adiacenti e il disco interposto, per cui nelle SD da diffusione ematogena la via arteriosa sembra quella più probabile, attraverso un'embolia settica da focolai a distanza <sup>[35]</sup>. Nonostante ciò, vie alternative di infezione possono essere "seeding" retrogradi attraverso il plesso venoso prevertebrale <sup>[36]</sup>.

- Le SD *da inoculo diretto* sono secondarie ad un intervento chirurgico o ad una manovra invasiva loco-regionale (infiltrazioni a scopo antalgico e/o anti-infiammatorio, chemionucleolisi, posizionamento di cateteri peridurali e chirurgia spinale) o più raramente a traumi diretti. Per queste forme si è assistito ad un netto incremento di incidenza tanto da coprire, nell'ultima decade, fino al 15-20% di tutti i casi <sup>[37,38,39]</sup>.
- Le SD *da diffusione per contiguità* sono poco frequenti, rappresentano solo il 3-5% di tutte le SD; possono derivare da focolai infettivi adiacenti come ascessi del muscolo psoas, empiemi pleurici, mediastiniti, ascessi peri-protetici aortici e diverticoliti <sup>[11]</sup>.

Le SD da inoculo diretto e da diffusione per contiguità sono quasi esclusive degli adulti. Possiamo infine dividerle ulteriormente in:

- SD *spontanee* (ematogene, per contiguità), non legate a procedure chirurgiche spinali, la categoria oggetto di questo studio.
- SD *postchirurgiche* (iatrogene), la cui causa sia imputabile primariamente ad una contaminazione durante un procedimento chirurgico vertebrale, con incidenza tra 0,26- 8,5% in base all'invasività dell'intervento e all'utilizzo di strumentazione <sup>[40]</sup>.

### 1.2.5 MICROBIOLOGIA

Le SD riconoscono quasi sempre un'**eziologia** monomicrobica, le forme polimicrobiche sono invece rare e si manifestano di solito in condizioni di immunodepressione o in presenza di ulcere da decubito come SD sacrali. Le SD sono generalmente causate da batteri e miceti, molto più raramente da parassiti. È abitudine comune classificarle in *Piogene* e *Non Piogene*.

Tuttavia, questa distinzione risulta alquanto arbitraria in quanto tra le forme non piogene vi si ritrovano quelle *tubercolari* e *brucellari* nelle quali si riscontrano spesso formazioni purulente macroscopiche come ascessi e centri di necrosi caseosa. A tal

proposito risulterebbe più appropriato rifarsi sempre alla classificazione di forme acute e subacuto/croniche. Lo spettro microbiologico delle forme acute è pressoché sovrapponibile nelle varie aree geografiche del mondo, mentre quello delle forme subacuto/croniche varia a seconda della regione geografica.

Il 40-50% delle spondilodisciti acute è causato da *Staphylococcus aureus*, per lo più meticillino-sensibile, il 12% da *streptococchi* ed il 20% da *bacilli gram negativi*, soprattutto *Escherichia coli* (9%) e *Pseudomonas aeruginosa* (6%). Le SD subacute sono tipicamente causate da *Mycobacterium tuberculosis* e *Brucella spp.* nelle regioni dove questi microrganismi sono endemici. Anche le SD da *streptococchi viridanti* hanno una presentazione subacuta e spesso si ritrovano come forme secondarie in pazienti con endocardite. Nelle spondilodisciti associate a infezioni dei mezzi di sintesi gli *Staphylococchi coagulasi-negativi* ed il *Propionibacterium acnes*, che in assenza di impianti sarebbero da considerare come contaminazioni, causano infezioni croniche. Un' eccezione a ciò è rappresentata da *Staphylococchi coagulasi-negativi* che causano SD in pazienti con batteriemia prolungata come ad esempio nei portatori di pacemaker o cateteri vascolari che sono andati incontro ad infezione. A quanto detto vanno aggiunte forme da agenti eziologici rari quali *Salmonella typhi* e *batteri anaerobi* <sup>[41]</sup>.

Le SD micotiche tendenzialmente riconoscono una patogenesi ematogena; sono forme rare e per lo più sostenute da *Candida albicans*, o più raramente da *Candida non albicans*, *Cryptococcus neoformans* e *Aspergillus spp.* Nelle SD ad eziologia fungina il comune denominatore sembra essere l'immunodepressione dell'ospite, secondaria a condizioni quali diabete mellito, terapia steroidea, chemioterapia, uso di droghe per via endovenosa e malnutrizione <sup>[42,43]</sup>. Le forme di SD tubercolare o Morbo di Pott sono più tipiche dei soggetti immunodepressi o dei migranti provenienti dall' Africa subsahariana o dal subcontinente indiano. Nel 33-52% dei casi si tratta di soggetti con anamnesi positiva per malattia tubercolare o con infezione in atto, prevalentemente a livello polmonare o genito-urinario. I ceppi interessati possono essere sia quelli umani che bovini con diffusione prevalentemente ematogena; comunque anche la via linfatica, attraverso il dotto toracico, sembra possa convogliare i bacilli ai corpi vertebrali. Dubbia è invece la diffusione per contiguità dalla pleura, dal polmone e dalle ghiandole linfatiche precedentemente colpiti <sup>[44]</sup>. Infine appare fondamentale mettere in evidenza che in un'alta percentuale di casi il patogeno responsabile non viene isolato: il 28-53%

dei casi a diffusione ematogena ed il 28-66% di quelli da inoculo diretto rimangono ad eziologia ignota <sup>[11]</sup>.

## 1.2.6 DIAGNOSI

### 1.2.6.1 SINTOMI E SEGNI

La sintomatologia delle SD è subdola ed aspecifica e questo è sostanzialmente il motivo principale del ritardo diagnostico che caratterizza questo tipo di infezione. Il lasso di tempo che intercorre tra la presentazione dei sintomi e la diagnosi varia anche in relazione alla tipologia di SD: per le forme ematogene il ritardo diagnostico è compreso tra 4 e 13 settimane dato che raggiunge le 24-32 settimane per le SD tubercolari. Per le SD successive ad inoculo diretto invece il ritardo diagnostico è minore, compreso tra 1-16 settimane dalla procedura invasiva <sup>[11]</sup>.

La sintomatologia è rappresentata caratteristicamente da dolore e rigidità, a cui talora si può aggiungere febbre o febbre. Il dolore, presente nel 90% dei pazienti, è localizzato nella sede della SD presentandosi come lombalgia, toracoalgia o cervicalgia; è un dolore costante, che tende ad esacerbarsi con il movimento, particolarmente nel passaggio dalla posizione supina o seduta a quella clinostatica nelle forme toraciche e lombari. E' possibile un'accentuazione della sintomatologia dolorosa in tutte quelle situazioni in cui si determini un aumento della pressione endoaddominale (tosse, defecazione) e, invece, una regressione in posizione prona. La palpazione e la percussione della zona interessata possono evocare o accentuare la sintomatologia dolorosa. Non frequentemente il dolore può avere le caratteristiche di un radicolopatia con irradiazione lungo i dermatomeri corrispondenti; raramente è anche possibile che il dolore sia assente <sup>[45]</sup>. L'importanza della sintomatologia dolorosa è avallata anche dalle linee guida IDSA secondo le quali la diagnosi di SD deve essere presa in considerazione ogni qualvolta i pazienti presentano:

1. dolore al rachide di nuova insorgenza o peggioramento di un dolore pre- esistente, associato a febbre;

2. dolore al rachide di nuova insorgenza o peggioramento di un dolore pre- esistente, associato ad un innalzamento di VES o PCR;
3. dolore al rachide di nuova insorgenza o peggioramento di un dolore pre- esistente, associato a batteriemia o endocardite;
4. febbre, associata a sintomi neurologici di nuova insorgenza con o senza dolore al rachide;
5. dolore al rachide di nuova insorgenza o peggioramento di un dolore pre- esistente successivo ad un episodio recente di sepsi da *S. aureus*.

La *rigidità* è un altro sintomo comune ed è sostenuto dalla contrattura muscolare che comporta, tra l'altro, limitazione funzionale, presente nel 97-100% dei casi. La *febbre* è un segno importante nella clinica delle SD ma è incostante, manifestandosi con percentuali variabili dal 14% al 75% delle casistiche; nelle SD ematogene non tubercolari è più frequente riscontrare una temperatura superiore a 38°C, ovviamente in relazione all'episodio od agli episodi batteriemicici <sup>[11]</sup>.

In un 15% dei casi si possano manifestare *deficit neurologici* diversi a seconda della sede di SD: nelle forme cervicali si può arrivare alla tetraplegia, in quelle toraciche alla paraplegia, nelle forme lombari e lombo-sacrali si possono configurare deficit singoli o multipli a carico delle radici spinali, o disturbi di incontinenza urinaria e fecale per il coinvolgimento della radici della cauda. Più frequentemente però si manifestano sintomi minori, quali deficit sensitivi e motori eventualmente associati ad iporefflessia e positività del segno di Lasegue <sup>[46]</sup>.

Ulteriori sintomi includono sintomi costituzionali aspecifici quali anoressia, perdita di peso e malessere generale. Le SD tubercolari si presentano pressoché con la stessa sintomatologia, sebbene in modo più sfumato e subdolo, ma i deficit neurologici si osservano con una maggiore frequenza; l'ischemia vertebrale, dovuta sia a fenomeni trombotici, sia alla pressione diretta esercitata dai processi destruenti tipici del morbo di Pott, sembrano essere i fattori determinanti. In un 20% delle forme tubercolari, inoltre, è presente la concomitante sintomatologia dell'infezione a distanza prevalentemente polmonare <sup>[47,48]</sup>.

Le **complicanze** dipendono dal tratto di colonna interessato e dall'estensione del processo infettivo ma *l'ascenso epidurale*, gli *ascessi paravertebrali* o quelli a livello

*dei muscoli psoas*, la *meningite*, l'*osteonecrosi*, il *crollo vertebrale* e la *spondilolistesi* con conseguente *instabilità spinale* ed il progressivo *coinvolgimento neurologico* sono aspetti che possono complicare una SD di qualsiasi livello. L'*ascenso epidurale* è una seria complicanza che si presenta nel 4-38% dei casi <sup>[49]</sup>. Sembra essere maggiormente associato alle SD cervicali ed a condizioni di rischio quali malattie croniche, in particolare il diabete. L'utilizzo della risonanza magnetica nucleare (RM) sembra essere determinante nel differenziare questa condizione dalla presenza di tessuto di granulazione epidurale ed il drenaggio chirurgico è di fondamentale importanza, in associazione alla terapia medica qualora l'ascenso sia di grandi dimensioni o determini mielopatie sintomatiche <sup>[50,51,52]</sup>.

Il *crollo patologico dei somi vertebrali* può realizzarsi per significativa rarefazione ossea ed eventualmente su vertebre già sede di osteoporosi. Può manifestarsi con acuto e improvviso aggravamento della sintomatologia algica o con cronica deformità della colonna vertebrale con produzione di gibbo da cuneizzazione anteriore dei corpi vertebrali. Sia in caso di ascenso epidurale che di crollo vertebrale si può avere una compressione acuta midollare o della cauda equina che richiedano interventi decompressivi d'urgenza.

Altra complicanza, molto più rara delle precedenti, è l'estensione per contiguità al rivestimento meningeo con conseguente *meningite*. Una grave, ma eccezionale problematica di ordine sistemico, è l'instaurarsi di un franco quadro settico tale da richiedere supporto emodinamico <sup>[49]</sup>. Le forme tubercolari sono maggiormente responsabili, rispetto alle altre SD, di deformità scheletriche importanti, quali cifosi e gibbo, che si sviluppano a seguito della graduale distruzione dei corpi vertebrali e dei dischi intervertebrali. Altre deformazioni vertebrali riguardano la cuneizzazione, riduzione di altezza e avvallamento dei corpi vertebrali, riduzione dello spessore e protrusione discale, modificazione più o meno invalidanti delle curvature fisiologiche e listesi vertebrale <sup>[47]</sup>.



**Figura 7.** Le deformità del morbo di Pott, o SD tubercolare

#### 1.2.6.2 DATI DI LABORATORIO

Per quanto riguarda i **dati di laboratorio** i parametri da valutare sono aspecifici e di difficile interpretazione qualora esistano patologie infettivo-infiammatorie concomitanti. È quindi fondamentale una visione complessiva del paziente che tenga conto di anamnesi, clinica, imaging in associazione ai dati emato-biochimici. In generale si può notare un incremento da lieve a marcato degli indici di flogosi, come la *velocità di eritrosedimentazione (VES)* e la *proteina C reattiva (PCR)*, associato o meno a *leucocitosi* neutrofila solitamente modesta <sup>[11]</sup>.

La *VES* risulta aumentata in circa il 90% dei casi, con valori medi che oscillano da 43 mm/h a 87 mm/h <sup>[1]</sup>. Tuttavia, il suo valore non correla con la gravità dell'infezione o l'età del paziente. Dallo studio di Carragee et al., che si propone di indagare l'andamento della *VES* nelle SD come possibile fattore predittivo della risposta alla terapia ad un mese dall'inizio del trattamento conservativo, si osserva come una caduta della *VES* durante il primo mese di trattamento sia certamente un fattore prognostico positivo. Tuttavia, il successo della terapia si è dimostrato presente anche nel 40% dei casi che hanno mostrato valori persistentemente elevati di *VES* o, addirittura, un aumento di tale parametro. In virtù di ciò si comprende come nel follow-up del paziente

sia opportuno dare la giusta rilevanza ad un valore elevato di *VES* e valutarlo sempre in relazione ad altri parametri tra i quali il più importante è rappresentato dalla riduzione della sintomatologia dolorosa <sup>[53]</sup>.

La *PCR*, seppur anch'essa aspecifica, sembra essere un indice più utile della *VES* e dovrebbe essere utilizzata per il follow-up delle SD <sup>[54]</sup>. Le alterazioni della *PCR* possono essere più o meno marcate in funzione dell'eziologia: infatti risulta essere maggiormente elevata nelle SD non tubercolari rispetto alle forme tubercolari.

Una menzione a parte va fatta per le forme da inoculo diretto ed in particolare per le SD post-chirurgiche: nell'analizzare i valori della *VES* dobbiamo infatti da considerare che questi sono routinariamente elevati per 1-2 settimane, talvolta fino anche 6 settimane, dopo un intervento chirurgico per cui tale parametro non può essere considerato un utile marcatore per le SD post-operatorie. In questi casi infatti si preferisce utilizzare il parametro *PCR*, per il quale i tempi di aumento e normalizzazione sono più rapidi. Rimane importante tuttavia valutare *VES* e *PCR* nel periodo pre-operatorio per un migliore interpretazione dei dati durante il follow-up successivo <sup>[55]</sup>.

La *conta leucocitaria*, spesso normale, può aumentare nel 35% dei pazienti ma raramente è superiore a 12.000 cellule/mm <sup>[4]</sup>.

## ESAMI STRUMENTALI

### RX

Tra gli **esami strumentali** possibili, la radiografia è la metodica meno utile per porre diagnosi. È di solito usata come test di screening di fronte ad una sintomatologia aspecifica, ma se l'anamnesi, la clinica e altri parametri depongono già a favore di una possibile SD si tende ad eseguire *in primis* esami più sensibili e specifici. Le prime alterazioni indicative di una SD, quali rarefazione trabecolare e rimaneggiamento osseo, si osservano infatti alla radiografia solo dopo un periodo di 2-8 settimane dalla comparsa dei sintomi. Altre alterazioni osservabili, ma la cui assenza non esclude la diagnosi, sono l'assottigliamento del disco, la riduzione di spessore del corpo vertebrale, l'edema dei tessuti molli e l'erosione delle limitanti somatiche <sup>[56,57]</sup>.

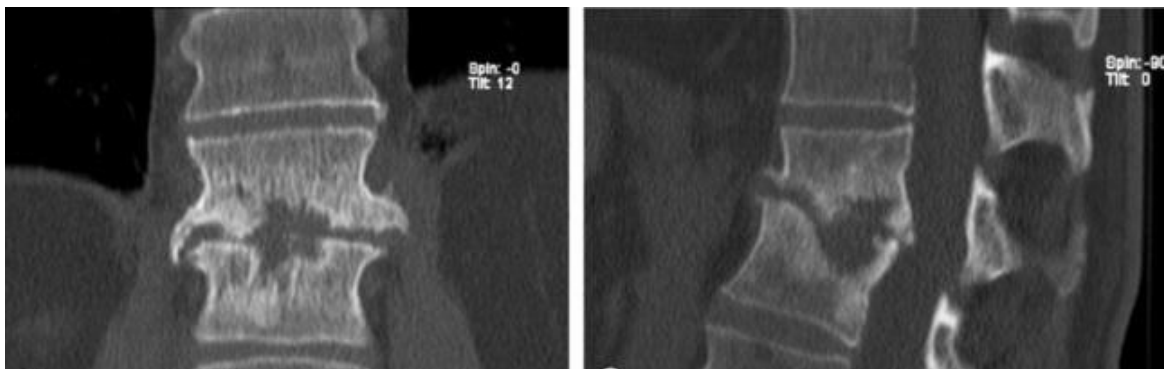




**Figura 8.** Fratture vertebrali patologiche in SD L1-L2. Radiografia standard.

## TC

La tomografia assiale computerizzata (TC) è l'esame che permette di valutare con maggiore accuratezza, e prima di quanto sia possibile con la radiografia standard, le anomalie ossee quali ad esempio irregolarità delle limitanti somatiche affrontate fino ad erosioni precoci dei piatti vertebrali. La TC può evidenziare inoltre l'ipodensità e l'appiattimento del disco intersomatico, raccolte ascessuali ipodense, o edema e ispessimento dei tessuti molli paravertebrali. La sensibilità della metodica può essere aumentata con l'utilizzo del mezzo di contrasto: l'*enhancement* contrastografico delle strutture coinvolte è sempre indicativo di uno stato infiammatorio. L'utilità di radiografia e TC tuttavia è anche legata al ruolo di tecniche-guida nell'esecuzione di biopsie vertebrali (in scopia) e nel drenaggio delle raccolte paravertebrali (spesso TC o eco-guidate), procedure necessarie ai fini dell'ottenimento dei dati microbiologici.



**Figura 9.** Irregolarità del piatto vertebrale, erosione ossea e distruzione discale in una SD piogenica. Reperto TC.

## RMN

La RMN è considerata la metodica di scelta per la diagnosi di una SD con una sensibilità del 93-96% e una specificità del 93-97%. È infatti capace di differenziare processi infettivi-infiammatori da patologie neoplastiche, fornendo anche una migliore definizione degli spazi paravertebrali ed epidurali rispetto alle altre metodiche di *imaging*. Permette inoltre di valutare l'eventuale compressione sulle radici della cauda o sul midollo spinale. La risposta infiammatoria al processo infettivo consiste nella formazione di edema a livello osseo, questo cambiamento nello stato di idratazione delle vertebre può essere osservato con la RMN, ma non con la TC o con la radiografia, che dimostrano la presenza di una SD solo quando si sia sviluppata distruzione ossea. Proprio per questo motivo la RMN è la metodica che più precocemente riesce a evidenziare un processo spondilodiscitico.

Gli elementi indicativi sono rappresentati da riduzione dell'intensità di segnale del corpo vertebrale e del disco nelle immagini T1-pesate e, viceversa, incremento dell'intensità di segnale in quelle T2-pesate. L'iperintensità del grasso del midollo osseo visibile in T1 e l'utilizzo di una sequenza STIR per la soppressione del grasso in T2, aumentano il contrasto tra la zona sana e quella patologica permettendo di visualizzare la lesione in modo migliore. Anche in questo caso l'utilizzo del mezzo di contrasto paramagnetico, gadolinio, permette di valutare accentuazioni dell'intensità di segnale legate al processo infiammatorio-infettivo.

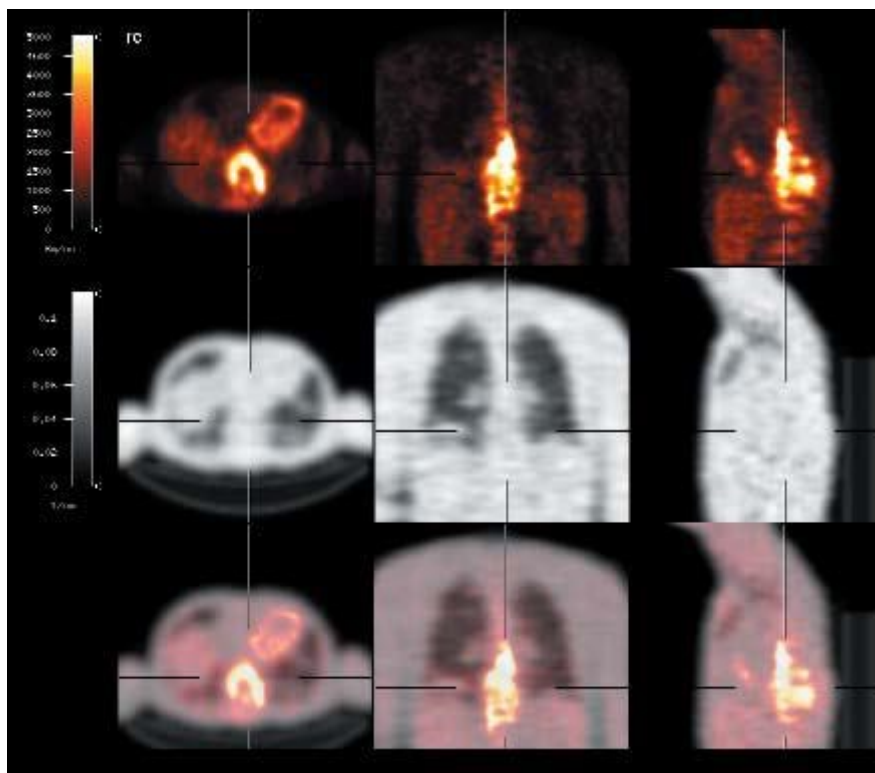


**Figura 10.** Edema, erosione discale e distruzione dei piatti vertebrali in SD D9-D10. Reperto RMN in sequenza T1 (A) e T2 (B).

La RMN, tuttavia, pone delle problematiche di sovrastima del processo infiammatorio, sia nelle forme post-chirurgiche, a causa del tessuto reattivo legato alla fisiologica infiammazione e cicatrizzazione, sia nel follow-up della malattia, dal momento che l'edema intraosseo tende a protrarsi per tempi maggiori rispetto a quelli della guarigione clinica della malattia [58,59,60].

## MEDICINA NUCLEARE

La PET-TC con Fluoro-Desossiglucosio [<sup>18</sup>F] FDG non è una delle metodiche di prima istanza ma può essere utilizzata nel monitoraggio della risposta al trattamento o nella diagnosi differenziale con le forme degenerative quando RMN o TC siano risultate non conclusive [61,62,63].



**Figura 11.** SD D9-D12. Reperto PET-TC.

Le tecniche di Medicina Nucleare hanno un ruolo molto importante nell'evidenziare precocemente la presenza di un processo infiammatorio, in relazione all'aumentata permeabilità vascolare tipica della flogosi che rende possibile l'accumulo di indicatori marcati specifici nella sede interessata. I marcatori utilizzabili sono i seguenti:

- Scintigrafia con  $^{99m}\text{Tc}$ -HDP: i difosfonati, marcati con il tecnezio, hanno una struttura simile al pirofosfato inorganico e legando i cristalli di idrossiapatite tendono a concentrarsi nelle aree colpite da rimaneggiamento osseo.

La metodica trifasica di rilevazione permette di valutare la fase vascolare subito dopo l'iniezione del tracciante, la fase di "blood pool" (a 10 minuti), ovvero di distribuzione del farmaco in rapporto alla vascolarizzazione dei tessuti ed all'eventuale coinvolgimento flogistico, e la fase tardiva (a 3 ore), legata invece all'adesione del difosfonato ai cristalli ossei e quindi indicativa di rimaneggiamento osseo. Nell'osteomielite si realizza un accumulo del marcatore nelle sedi di infezione in tutte e tre le fasi. Nei pazienti anziani sono possibili

falsi negativi, probabilmente in relazione ad aree ischemiche che non permettono la diffusione del tracciante.

- Scintigrafia con <sup>67</sup>Ga-citrato: il Gallio ha un meccanismo di accumulo ancora poco noto, probabilmente legato alla sua affinità per la transferrina, proteina per la quale le aree flogistiche e neoplastiche possiedono un alto numero di recettori. Il Gallio sarebbe inoltre in grado di legarsi con buona affinità alla lattoferrina, proteina prodotta dai granulociti e presente in notevoli quantità nell'infiltrato infiammatorio. Per tali motivi, soprattutto in passato, questa metodica era utilizzata per la diagnosi di patologie infettive, in particolare nelle forme tubercolari. Il suo limite è rappresentato dalla possibilità di falsi positivi in caso di patologie linfoproliferative.
- Scintigrafia con <sup>99m</sup>Tc-HMPAO-WBC (o in passato <sup>111</sup>In-oxina-WBC): i leucociti autologhi marcati con isotopi radioattivi forniscono immagini di difficile interpretazione ma molto utili. Nelle primissime fasi dell'infezione infatti l'accumulo leucocitario nella sede dell'infiammazione determina una ipercaptazione del tracciante; nelle fasi successive al contrario la sede dell'infezione apparirà piuttosto come un "minus", con deficit di captazione legato al verificarsi di trombosi e ischemia locale<sup>[64]</sup>.
- Scintigrafia con <sup>111</sup>In-biotina: la biotina, o vitamina H, è un fattore di crescita batterica. Tale proteina è quindi in grado di accumularsi nei tessuti ove siano presenti batteri biotina-dipendenti e se marcata è in grado di fornire utilissime immagini scintigrafiche. Può essere legata al chelante DTPA e può essere iniettata da sola o preceduta dall'avidina, proteina in grado di accumularsi nei tessuti infiammatori e caratterizzata dalla capacità di creare con la biotina dei complessi non covalenti ma ad elevata stabilità. I micobatteri ed i miceti non utilizzano la biotina come fattore di crescita, e nelle SD da essi determinate le immagini risulteranno quindi negative. Un apparente falso negativo accompagnato da questa consapevolezza può essere uno strumento utile per

differenziare già dall'*imaging* una eziologia diversa da quella piogenica soprattutto se al dato della negatività con biotina si aggiunge quello della positività con leucociti autologhi marcati. Importanti lavori su questo tema sono stati pubblicati dalla U.O. Medicina Nucleare della AOUP di Ancona, con la collaborazione della U.O. Malattie Infettive del medesimo nosocomio, tuttavia dal 2010 la scintigrafia con biotina non viene più utilizzata. Può essere eseguita in aggiunta l'ecografia dei tessuti molli paravertebrali, utile soprattutto per studiare eventuali raccolte e come guida per il loro drenaggio.

Le metodiche di *imaging* illustrate aiutano anche nella *diagnosi differenziale*, che deve essere posta con patologie degenerative delle vertebre e del disco, con fratture osteoporotiche o patologiche, con metastasi vertebrali e spondilite anchilosante.

Talora pielonefriti acute, ascessi addominali e appendiciti possono avere un quadro clinico simile a quello di una SD. Quando l'*imaging* non sia risolutivo per la diagnosi differenziale può essere utile procedere con un prelievo bioptico.

### 1.2.7 TECNICHE DI ISOLAMENTO MICROBIOLOGICO

Fondamentale, soprattutto al fine di impostare una terapia adeguata, è l'ottenimento di **dati microbiologici**. Le tecniche solitamente utilizzate per il raggiungimento eziologico sono rappresentate dall'ago-biopsia vertebrale e dalle emocolture. Altre procedure possono essere eseguite in funzione dell'orientamento diagnostico come il drenaggio di ascessi paravertebrali, la toilette di una infezione post-chirurgica, una biopsia "open" in elezione o un tampone chirurgico in corso di intervento.

L'ago-biopsia vertebrale è eseguita solitamente sotto guida radiografica (in scopia) ma può avvalersi anche della TC. La procedura si effettua in anestesia locale con il paziente prono o in decubito laterale, monitorando i parametri vitali per tutta la durata dell'esame. L'acquisizione di immagini preliminari permette di pianificare la migliore direzione che l'ago deve avere per raggiungere la lesione. L'ago-biopsia può essere eseguito con ago sottile o con *cutting-edge*, il primo di solito utilizzato per aspirare materiale liquido o per ottenere un prelievo discale, il secondo per ottenere una quantità

di materiale quantitativamente maggiore eseguendo prelievi sull'osso o sui tessuti molli. Una volta eseguito il prelievo si procede con le indagini microscopiche e colturali e con i saggi di suscettibilità antibiotica-antimicrobica. È consigliato eseguire colture per germi comuni, miceti e micobatteri inoculando direttamente in piastra od in flaconi da emocoltura. Tuttavia, il raggiungimento del dato microbiologico dipende anche dalla quantità di materiale prelevato ed è sovente reso vano dall'assunzione preventiva di antibiotici: in più della metà dei casi infatti non si arriva a identificare il patogeno coinvolto.

Alcuni Autori raccomandano una seconda biopsia quando la prima sia risultata negativa, altri considerano la negatività dell'esame come un'indicazione all'esecuzione della biopsia "open", la quale è associata ad una maggior probabilità di isolamento del patogeno ma anche, ovviamente, a una maggiore invasività<sup>[65,66]</sup>.

L'ago-biopsia vertebrale rimane comunque una metodica importante per ottenere una diagnosi di certezza, dovrebbe infatti essere sempre eseguita, per aumentarne la sensibilità, prima dell'inizio della terapia antibiotica, salvo la presenza di gravi complicanze in atto come ad esempio ascessi peridurali.



**Figura 12.** Paziente con SD D3-D4. Ago-biopsia in scopia.

Le emocolture sono il metodo più immediato per ottenere risultati microbiologici. Esse risultano tuttavia positive nel 35%-63% delle forme ematogene e in una percentuale ancora minore per le forme da inoculo diretto (14%). La probabilità di isolare il microrganismo aumenta quando queste vengano eseguite al picco febbrile o dopo l'esecuzione di un'ago-biopsia vertebrale, che può associarsi a batteriemie transitorie. In tutti i casi comunque dovrebbero essere eseguite emocolture, sia per valutare se un'infezione già documentata con l'ago-biopsia abbia dato esito a batteriemia, sia per perseguire una diagnosi microbiologica laddove le altre metodiche non abbiano dato esito positivo.

Le Linee Guida de *La Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française* (SPILF) suggeriscono di eseguire nelle forme ematogene almeno 2-3 emocolture al sospetto diagnostico. Se esse risultassero negative, verrebbe consigliato di effettuare ago-biopsia vertebrale, seguita da 2 emocolture nelle 4 ore successive alla procedura.

Questo algoritmo diagnostico consentirebbe di isolare il microrganismo responsabile nel 72- 78% dei casi. Nelle forme da inoculo diretto, invece, l'esame principe rimane l'ago- biopsia, dal momento che le emocolture risultano quasi sempre negative.

## 1.2.8 TRATTAMENTO

L'obiettivo primario del **trattamento** delle SD è quello di eradicare l'infezione, alleviare la sintomatologia dolorosa, ristabilire e preservare la struttura e la funzione della colonna vertebrale e delle strutture nervose. Ciò può essere perseguito il più delle volte attraverso un trattamento conservativo o, in casi selezionati, attraverso un trattamento chirurgico.

### 1.2.8.1 TRATTAMENTO CONSERVATIVO

Il trattamento conservativo risulta sufficiente in circa il 75% dei casi e comprende la terapia antimicrobica, la fisioterapia e l'immobilizzazione, quest'ultima quando il dolore sia rilevante o il rischio di instabilità vertebrale elevato <sup>[67]</sup>. Altro pilastro del trattamento conservativo è un attento monitoraggio clinico e strumentale per



evidenziare l'eventuale comparsa di instabilità vertebrale o compromissione neurologica. Nei casi di importante estensione del processo infettivo con erosioni o cedimenti vertebrali ed in quelli con coinvolgimento neurologico, soprattutto se in acuto si può arrivare al trattamento chirurgico.

La problematica della terapia medica delle SD, tuttavia, è essenzialmente legata al fatto che mancano, ad oggi, studi prospettici randomizzati che guidino la durata e la scelta del trattamento. Infatti la pratica si basa su considerazioni teoriche che riguardano lo spettro antimicrobico e la capacità di penetrazione del farmaco nell'osso e nel disco, in associazione a considerazioni che comprendono effetti collaterali possibili e praticità di somministrazione.

- *Penetrazione dell'antimicrobico nell'osso e nel disco*: in base alla capacità di penetrazione a livello dell'osso si osserva che fluorochinoloni, clindamicina e rifampicina presentano un'ottima capacità di concentrarsi nel tessuto osseo; per beta-lattamici (penicilline, cefalosporine e carbapenemi), glicopeptidi (vancomina e teicoplanina), fosfomicina e cotrimossazolo tale capacità è intermedia; scarsa per gli aminoglicosidi, sebbene comunque aumenti in presenza di un processo infiammatorio. Riguardo la penetrazione a livello di disco, invece, non si hanno dati soddisfacenti: i beta-lattamici non riescono a raggiungere livelli terapeutici, che sembrano invece essere raggiunti da clindamicina, aminoglicosidi e glicopeptidi almeno nei modelli animali <sup>[68]</sup>.

- *Durata della terapia*: la durata totale del trattamento non è univoca e sarebbe opportuno farsi guidare alla clinica, dagli esami emato-biochimici e dall'*imaging* per valutarne l'interruzione o la prosecuzione. La durata media è compresa tra  $16,1 \pm 4,8$  settimane e 4,5 mesi, con terapie più prolungate in caso di età avanzata, complicanze neurologiche e infezione da *S. aureus*. La terapia iniziata per via parenterale nel 90% dei casi con durata media di 4-6 settimane, con successivo switch a terapia orale, per la quale la durata è estremamente variabile.

- *Terapia empirica*: l'ottenimento di dati microbiologici è fondamentale al fine di impostare una terapia mirata. Quest'ultima ha maggiori probabilità di successo rispetto a quella empirica, la quale è anche associata a una maggiore incidenza di complicanze, ad esempio diarrea da *C. difficile*: la terapia empirica dovrebbe pertanto essere riservata ai pazienti che presentino uno stato settico ed iniziata solo dopo aver prelevato emocolture, almeno 3 a distanza di 30 minuti l'una dall'altra. La terapia empirica deve essere rivolta verso *S. aureus*, eziologia più probabile, e patogeni Gram-negativi. Per l'eziologia stafilococcica le "Linee Guida Italiane per la Diagnosi e la Terapia delle Osteomieliti e delle Infezioni Protetiche negli Adulti" suggeriscono di valutare attentamente il rischio di infezione da *S. aureus* meticillino resistente (MRSA), in base anche alla storia clinica del paziente e di procedere secondo il seguente schema <sup>[69]</sup>:

Empirical therapy for bone and prosthetic joint infections				
	Parental therapy	Dosages	Oral therapy	Dosages
No risk factors for MRSA	Amoxiclav or	2.2g t.i.d.	Flucoxacillin or	1g q.i.d.
	Ceftriaxone +- Rifampicin	2g q.d.	Amoxiclav or	1g t.i.d.
		600mg o.d.	Moxifloxacin or	400mg q.d.
			Ciprofloxacin or	500/750mg b.i.d.
			Levofloxacin or	500mg q.d or b.i.d.

With risk for MRSA	Vancomycin or	1g b.i.d.	Co-trimoxazol or	960mg b.i.d.
	Teicoplanin or	10/12 mg/kg q.d.	Doxycycline	100mg b.i.d.
		First day b.i.d.	+ - Rifampin	600mg q.d.
	Linezolid or	600mg b.i.d.	Linezolid or	600 mg b.i.d.
	Daptomycin +- Rifampicin	6mg/kg q.d. 600mg q.d.		

**Tabella 1.** Terapia empirica anti-stafilococcica: Linee Guida Italiane per la Diagnosi e la Terapia delle Osteomieliti e delle Infezioni Protetiche negli Adulti.

- *Terapia mirata*: la scelta degli antibiotici da utilizzare non è sempre indicata univocamente in Letteratura. Generalmente si fa riferimento alle Linee Guida per il trattamento delle osteomieliti, che tengono conto della distribuzione dei farmaci nell'osso ma meno di quella nel disco. Riportiamo di seguito indicazioni delle Linee Guida Italiane <sup>[69]</sup> :

<i>Microorganisms</i>	<i>Antibiotics</i>	<i>Grading</i>
<i>Methicillin-susceptible S. aureus</i>	<i>Oxacillin +-Rifampin</i>	<i>A-II</i>
	<i>Amoxicillin/Clavulanic +-Rifampin</i>	<i>A-II</i>
	<i>Ciprofloxacin or Levofloxacin or</i>	<i>A-I</i>
	<i>Moxifloxacin + Rifampin</i>	<i>A-II</i>
	<i>Co-trimoxazol or</i>	<i>A-III</i>
	<i>Minocycline +-Rifampin</i>	<i>A-III</i>
	<i>Clindamycin</i>	<i>A-III</i>
<i>Methicillin.resistant S. aureus</i>	<i>Teicoplanin or</i>	
	<i>Vancomycin +- Rifampin</i>	<i>A-II</i>
	<i>Co-trimoxazol or</i>	
	<i>Minocycline +- Rifampin</i>	<i>A-II</i>
	<i>Linezolid +- Rifampin</i>	<i>A-II</i>
	<i>Daptomycin</i>	<i>A-II</i>
<i>Streptococcus spp.</i>	<i>Amoxicillin</i>	<i>B-III</i>
	<i>Levofloxacin or</i>	
	<i>Moxifloxacin</i>	<i>B-III</i>
	<i>Ceftriaxone or</i>	
	<i>Clindamycin</i>	<i>B-III</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Ciprofloxacin or</i>	
	<i>Levofloxacin</i>	<i>B-III</i>
	<i>Ceftriaxone</i>	<i>B-III</i>
<i>P.aeruginosa</i>	<i>Cefepime or ceftazidime</i>	<i>B-III</i>
	<i>Ciprofloxacin or</i>	
	<i>Levofloxacin</i>	<i>B-III</i>
	<i>Piperacillin/Tazobactam</i>	<i>B-III</i>
	<i>Meropenem or Imipenem</i>	<i>B-III</i>

**Tabella 2.** Terapia mirata: Linee Guida Italiane per la Diagnosi e la Terapia delle Osteomieliti e delle Infezioni Protetiche negli Adulti.

Poichè i Gram-positivi, particolarmente *S. aureus*, sono i maggiori responsabili delle infezioni ossee, ed essendo in aumento la diffusione di MRSA, sono sempre più usati i più recenti antibiotici ad azione antistafilococcica: daptomicina e linezolid.

La daptomicina infatti è attiva contro i Gram-positivi, anche multi-resistenti, comunemente riscontrati nelle osteomieliti e nelle infezioni articolari, è ben tollerata e il tasso di eventi avversi è basso; basso è anche il rischio di resistenza <sup>[70]</sup>.

Anche il linezolid presenta interessanti proprietà: è l'unico antibiotico attivo contro Gram-positivi multi-resistenti con eccellente biodisponibilità orale e concentrazioni terapeutiche adeguate a livello di tutti i distretti inclusi osso e spazio discale <sup>[71,72]</sup>.

Per le SD micotiche da *Candida* spp. è indicata un'iniziale terapia endovena con amfotericina B liposomiale per 6-10 settimane, seguita da una terapia orale a base di fluconazolo con una durata complessiva della terapia di almeno 6 mesi. Nel caso di un'infezione da *Aspergillus* spp. invece si ha indicazione all'utilizzo del voriconazolo. Per le SD tubercolari è consigliata l'associazione isoniazide e rifampicina per 12 mesi, associati a pirazinamide e etambutolo per i primi 2 mesi <sup>[14]</sup>.

Nell'ambito del trattamento conservativo è altresì richiesta l'immobilizzazione del segmento vertebrale interessato. Ciò è possibile grazie a supporti ortesici come busti, collari e corsetti di diverse tipologie, per una durata media 6-8 settimane che hanno la funzione di distribuire il "carico" sui segmenti sani per facilitare lo scarico dei tratti coinvolti. In questo modo il paziente può mobilizzarsi; tuttavia, se tali dispositivi non bastassero o la SD configurasse un quadro più grave è buona norma indicare il riposo a letto per almeno 4- 6 settimane <sup>[73,74]</sup>.

### 1.2.8.2 TRATTAMENTO CHIRURGICO

L'utilizzo della chirurgia nel trattamento della SD è richiesto solo per i casi più gravi, circa il 25%, ovvero nelle condizioni in cui si manifestino:

- deficit neurologici importanti e/o improvvisi;
- instabilità vertebrale;
- come prevenzione e correzione delle deformità legate al crollo vertebrale o al rimaneggiamento osseo;

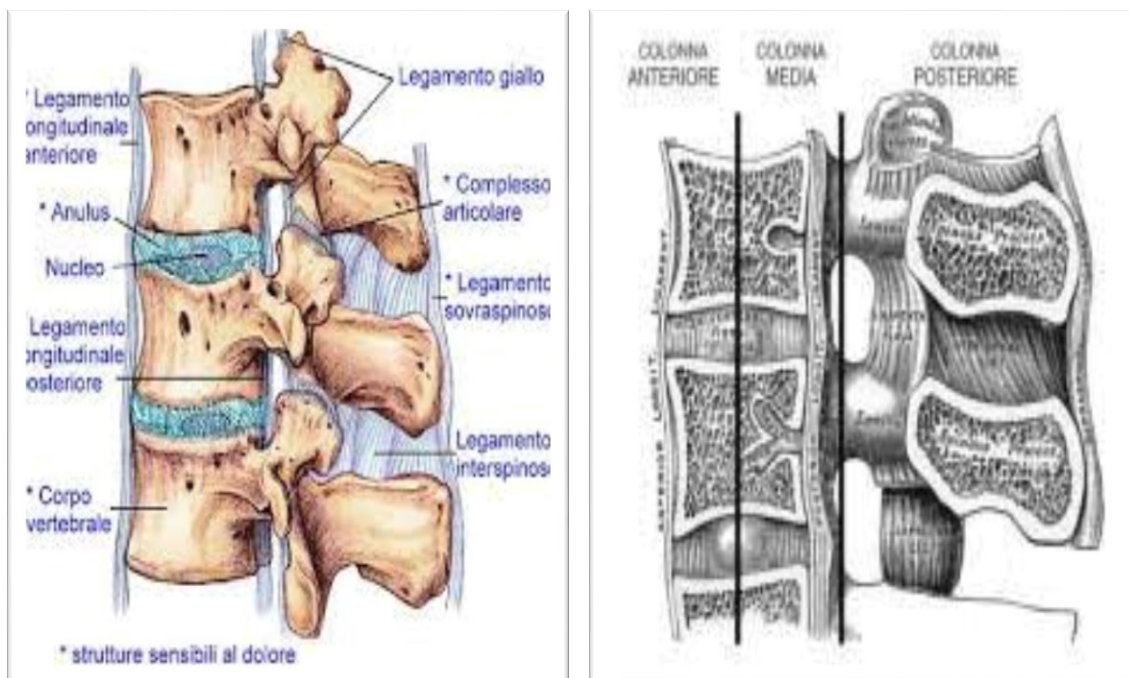
- esecuzione di drenaggi di ascessi epidurali; ventrali e paravertebrali > 2.5 mm ;
- esecuzione di biopsie a cielo aperto;
- sepsi;
- fallimento del trattamento conservativo.

Gli obiettivi dell'intervento sono molteplici: toilette chirurgica con asportazione del tessuto necrotico e purulento, rimozione dell'eventuale compressione spinale, ed, a seguire, stabilizzazione vertebrale che porterà in un secondo tempo alla fusione delle vertebre adiacenti [8]. Un'indicazione molto importante alla chirurgia riguarda *l'instabilità vertebrale o spinale*. La stabilizzazione di una colonna instabile riduce l'incidenza di danni midollari secondari, consente una più facile gestione del paziente e una più precoce mobilizzazione ed infine riduce il rischio di dolore cronico e deficit neurologici progressivi. Risulta quindi fondamentale un'attenta e accurata valutazione delle strutture ossee e legamentose interessate dal processo patologico.

Per la valutazione dell'instabilità vertebrale sono stati proposti una serie di criteri, basati sulla semeiotica applicata alla radiologia convenzionale, estesi nel tempo alla tomografia computerizzata e alla risonanza magnetica. Denis nel 1983 ha divulgato il metodo cosiddetto "delle tre colonne":

- la colonna anteriore comprende il legamento longitudinale anteriore e i 2/3 anteriori del corpo vertebrale;
- la colonna intermedia il terzo posteriore del corpo vertebrale e il legamento longitudinale posteriore;
- la colonna posteriore tutte le strutture ossee e legamentose posteriori rispetto al legamento longitudinale posteriore.

Se il danno coinvolge una singola colonna non comporta una rilevante riduzione della stabilità, la distruzione di due colonne contigue invece provoca instabilità vertebrale.

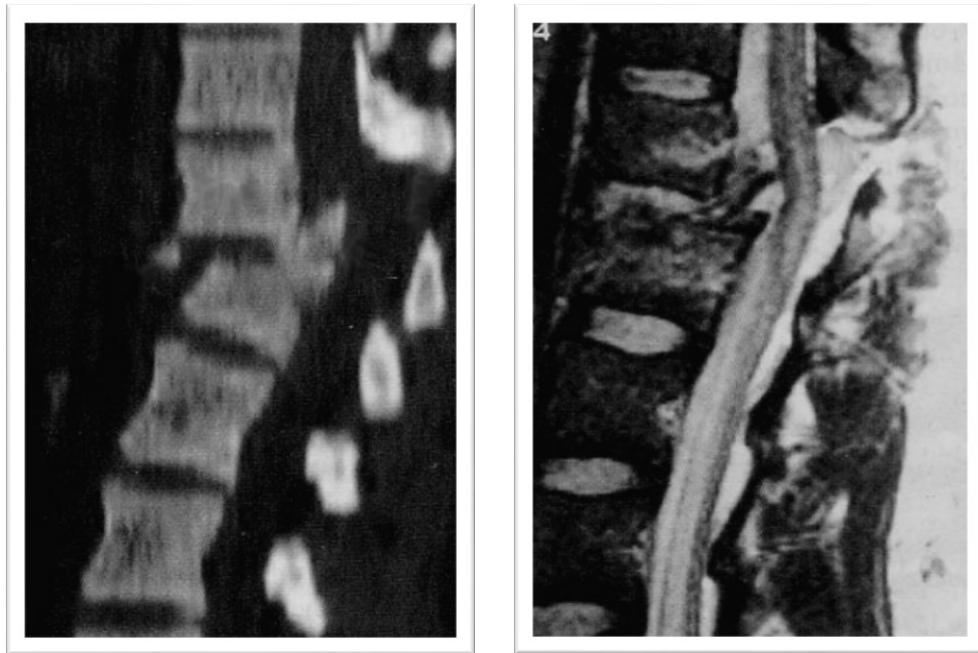


**Figura 13.** (Sn) Rappresentazione anatomica della colonna vertebrale.

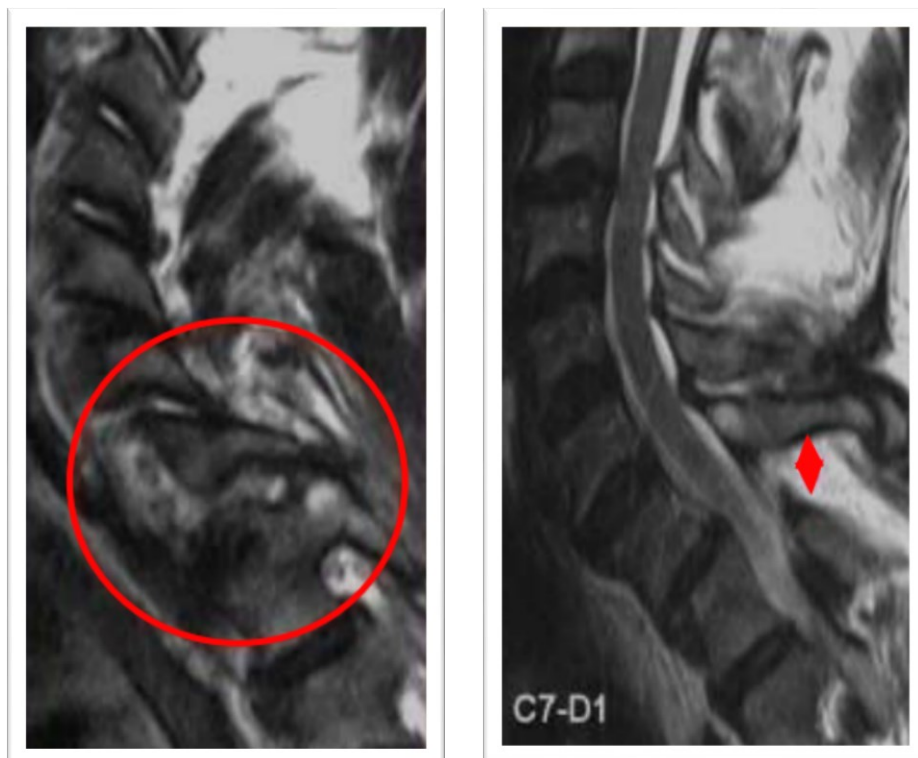
**Figura 14.** (Dx) Rappresentazione della classificazione secondo Denis.

Un giudizio sulla stabilità della colonna può essere inoltre formulato ricercando i cinque segni radiologici proposti da Daffner nel 1990, indicativi di una grave lesione scheletrica, legamentosa o articolare, la presenza di anche uno solo dei quali è sufficiente per far considerare la lesione instabile:

- lo spostamento anteriore, posteriore, laterale di una vertebra o della maggior parte di essa per più di 2 mm rispetto alle vertebre adiacenti;
- l'allargamento dello spazio inter-laminare ed interspinoso maggiore di 2 mm rispetto ai livelli adiacenti;
- l'allargamento dello spazio articolare interapofisario, il disallineamento o la perdita di contatto tra le faccette contigue;
- l'interruzione della linea posteriore dei corpi vertebrali associata a frattura o dislocazione del margine vertebrale posteriore;
- l'allargamento segmentario del canale vertebrale con incremento della distanza interdunolare maggiore di 2 mm rispetto ai livelli adiacenti.



**Figura 15-16.** Scomposizione vertebrale >2mm con distruzione del margine posteriore del corpo vertebrale TC (Sn) e RM T2 (Dx).



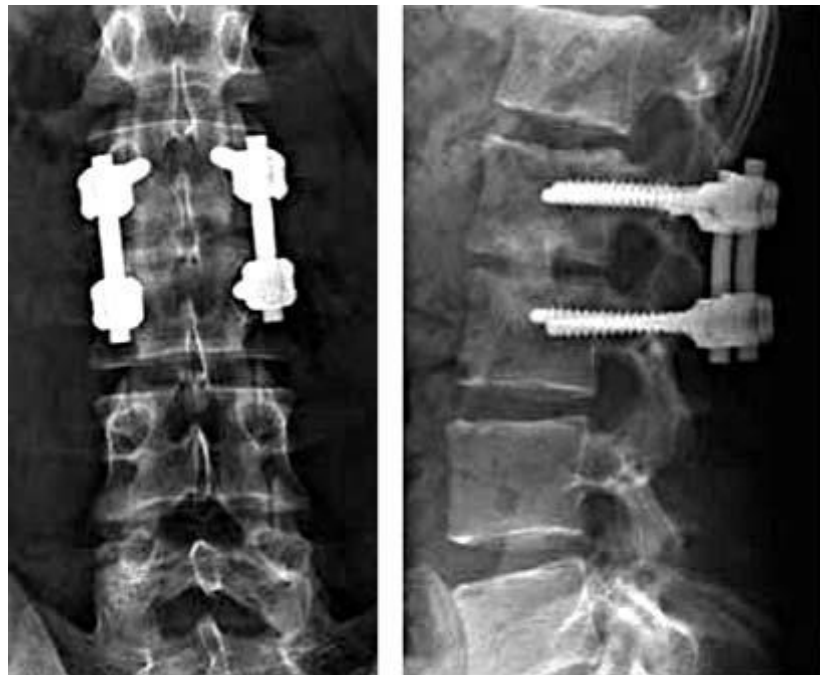
**Figura 17-18.** Slargamento dello spazio interlaminare ed interspinoso >2mm slargamento dello spazio articolare interapofisiario, disallineamento delle articolazioni, perdita di contatto articolare tra le faccette contigue RM T1.



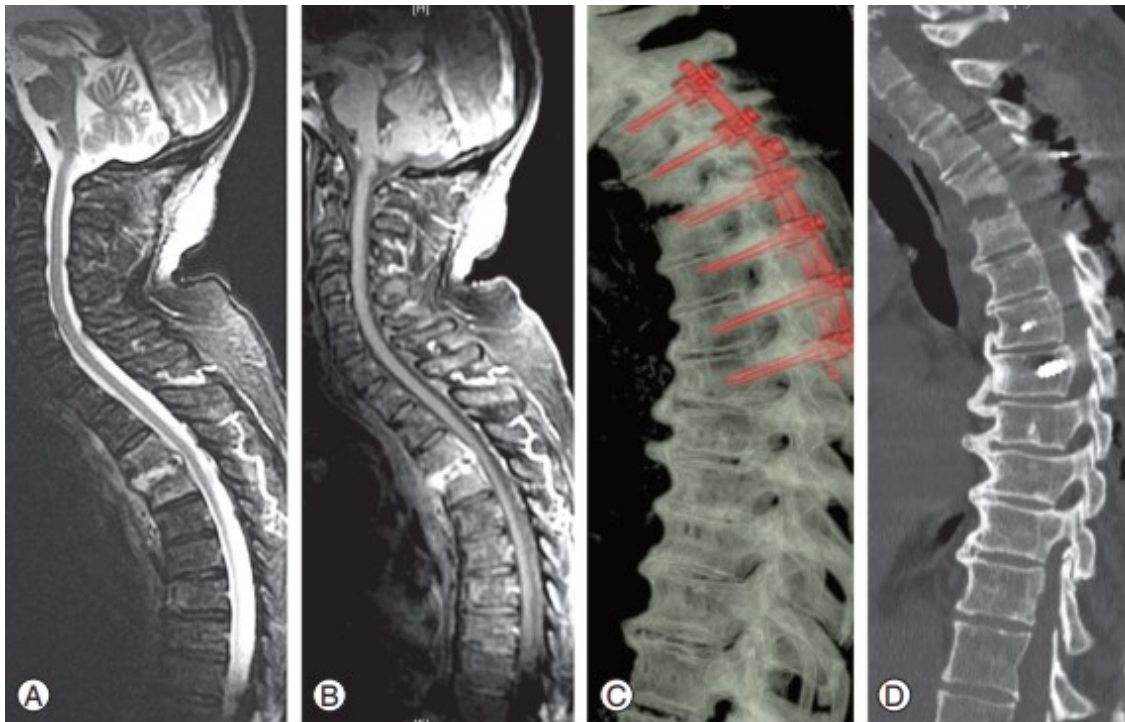
Altri criteri di instabilità spinale che necessitano di un approccio chirurgico sono <sup>[75]</sup>:

- cifosi segmentale  $> 15^\circ$ ;
- distruzione del corpo vertebrale  $> 50\%$ ;
- traslazione vertebrale  $> 5\text{mm}$ .

La stabilizzazione vertebrale si realizza comprendendo il livello colpito dall'infezione e racchiudendo il più delle volte i segmenti adiacenti al fine di rendere i livelli solidali tra loro, giacché spesso il segmento colpito risulta eccessivamente danneggiato per essere manipolato. La stabilizzazione consiste nell'inserimento di viti attraverso i peduncoli vertebrali (transpeduncolari) o meno frequentemente a causa del loro ridotto spessore e del minore sostegno garantito attraverso le lamine vertebrali (translaminari), congiunte da barre metalliche che uniscono e bloccano i livelli interessati. Questa procedura viene spesso affiancata da una laminectomia, unilaterale o bilaterale a scopo decompressivo sul midollo spinale e le sue strutture, talvolta gravate da importanti raccolte flogistiche e/o purulente.



**Figura 19.** Immagine Rx di stabilizzazione vertebrale di una SD D2-D3.



**Figura 20.** (A, B) Immagini preoperatorie di risonanza magnetica mostranti una SD piogenica a D3-D4 con distruzione ossea e instabilità associata ad ascesso epidurale causante un'iniziale compressione midollare. (C, D) Immagini postoperatorie di TC sagittale con ricostruzione 3D raffigurante una stabilizzazione posteriore con viti transpeduncolari e decompressione della livelli D3-D4.

In caso di stabilità vertebrale e comparsa di sofferenza midollare (radiologica o clinica), questa procedura può anche prescindere dalla stabilizzazione ed essere eseguita insieme ad una pulizia/toilette del livello decompresso. Altre procedure chirurgiche che possono essere affiancate alla stabilizzazione consistono, in casi selezionati (erosione di corpo o disco intervertebrale) nella rimozione del corpo vertebrale (somatectomia) e/o del disco interposto (discectomia). Queste strutture possono essere sostituite da protesi espansibili chiamate cage, che vanno a colmare il difetto lasciato dalla procedura ripristinando la continuità e la compattezza vertebrale. A livello del disco infine è possibile effettuare anche un'asportazione parziale chiamata microdiscectomia, con lo scopo di portare via frammenti discali che potrebbero andare a danneggiare le strutture nervose contigue e limitare/ridurre il processo infettivo. Questa procedura è spesso affiancata alle sopraccitate quando sia presente il coinvolgimento del disco.

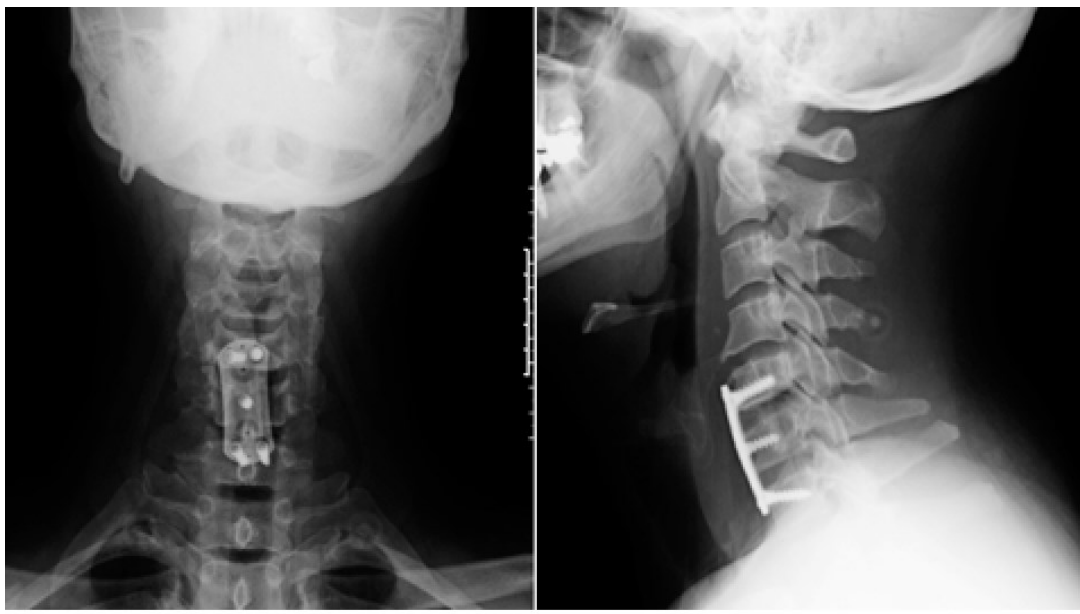
Le modalità di approccio chirurgico ai pazienti affetti da SD sono complesse e diversificate. Chirurgia singola o multistep, approcci anteriori o posteriori vengono valutati tenendo in conto la localizzazione dell'infezione, la virulenza del patogeno, l'estensione del rimaneggiamento osseo e il grado di instabilità [76]. I principi sono: pulizia del focolaio infettivo con abbondante acqua e antibiotici, mantenimento o ripristino della stabilità vertebrale e decompressione midollare (quando presente sofferenza) [77]. La chirurgia "in open" è raccomandata, mentre la chirurgia miniinvasiva dovrebbe essere considerata per l'evacuazione/drenaggio di piccoli ascessi, patologia non complicate e pazienti con comorbidità tali da non poter essere candidati ad un intervento di chirurgia maggiore spinale [78,79,80,81,82,83]. Una chirurgia conservativa decompressiva esclusiva è associata ad un outcome peggiore, mentre una pulizia estesa dei tessuti, del disco e dell'osso infetto fino alle strutture sane con fuoriuscita di sangue è risultata essenziale, secondo alcuni autori, ai fini di un'outcome positivo [78].

L'intervento chirurgico può essere realizzato attraverso approcci differenti, divisi in anteriori e posteriore [84]:

- *Approcci anteriori*: comprendono l'approccio anteriore, posterolaterale e laterale, il primo viene generalmente impiegato quando il processo infettivo si localizza a livello della regione cervicale mentre il secondo e il terzo nella regione toracica.
  - Regione cervicale: discectomia anteriore e fusione quando il coinvolgimento infettivo è contenuto; corpectomia con posizionamento di cage e stabilizzazione dorsoventrale a 360° quando il coinvolgimento infettivo diventa marcato.
  - Regione toracica: approccio postero-laterale per via transpeduncolare o realizzando una costotrasversectomia, o approccio laterale per via transtoracica o retroperitoneale.
- *Approccio posteriore*: impiegato soprattutto a livello della regione lombare (sotto il cono midollare), comprendendo principalmente laminectomia singola o laminectomia più stabilizzazione.

L'approccio anteriore è lo standard per l'esecuzione di toilette e stabilizzazione anteriore poiché garantisce un accesso diretto e migliora l'esposizione della zona principalmente colpita del processo infettivo [77,78,79,85,86,87]. L'approccio posteriore è indicato principalmente a scopo decompressivo in caso di un ascesso epidurale posteriore, coinvolgimento neurologico dovuto a compressione su midollo spinale o sue radici, pazienti in condizioni generali tali da non permettere un approccio anteriore e instabilità con necessità di stabilizzazione posteriore [85].

In caso di estensione del processo infettivo e diffusa instabilità spinale potrebbe essere richiesto un approccio combinato e nel caso in cui quest'ultimo risultasse necessario potrebbe essere eseguito in uno o più tempi operatori [85]. L'intervento chirurgico unico è associato a un minor tasso di complicanze, minore ospedalizzazione, e una mobilizzazione più rapida dei pazienti. Mentre l'intervento chirurgico in più tempi è associato a una durata minore dello stesso, a una perdita ematica minore e un rischio minore di complicazioni in pazienti con condizioni generali scadute [88,89].



**Figura 20-21.** Immagini radiografiche in antero-posteriore (Sx) e latero-laterale (Dx) di stabilizzazione cervicale C5-C6-C7.

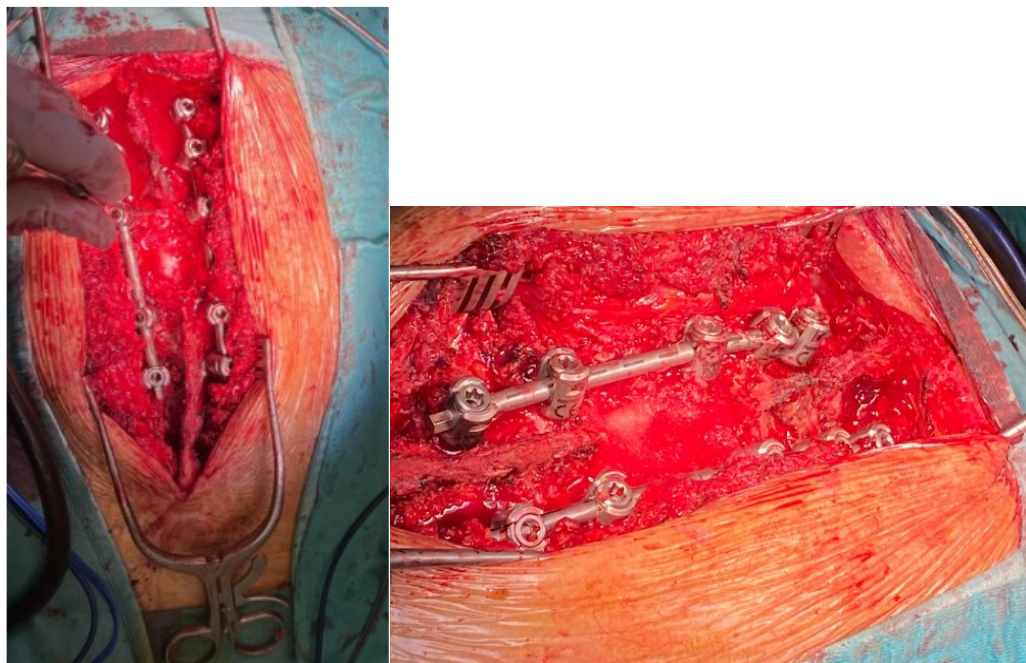
#### 1.2.8.2.1 NECESSITA' DI STABILIZZAZIONE E FOCUS SUI MATERIALI

Per quanto riguarda la stabilizzazione chirurgica tramite viti e barre è doveroso fare una riflessione sulla sua necessità e sul tipo di materiale da utilizzare. Per quanto concerne la strumentazione utilizzata negli impianti spinali ci sono diverse complicazioni riguardanti l'uso di materiali in lega di titanio, ovvero quelli più comunemente utilizzati; problematiche che vengono esaltate nella stabilizzazione vertebrale sopra ad un processo infettivo già in atto come avviene nelle SD. Tra queste complicazioni, infatti, le infezioni impianto-associate o sopra-strumentazione sono le più comuni. Mentre il tasso di infezione negli interventi vertebrali senza posizionamento di materiali metallici è ~1%, questo tasso varia dall'1% all'8,5% nel caso in cui si vada a posizionare un impianto metallico [90,91,92,93].

Attualmente, il materiale di scelta è il titanio che ha dimostrato buone capacità antimicrobiche, di resistenza e di adesione all'osso [94]. Nonostante ciò questi impianti favoriscono passivamente l'adesione batterica e la formazione di biofilm con conseguente riduzione della capacità di penetrazione degli antibiotici; i microorganismi maggiormente responsabili di questo fenomeno sono *Staphylococcus aureus* e *S.epidermidis*, meno frequentemente sono stati isolati altri microorganismi quali: *E. coli*, *Peptococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* e il gruppo degli streptococchi alfa-beta emolitici [95,96,97].

L'uso di impianti spinali metallici è comunque giustificato dal fatto che essi dovrebbero attraversare solo tessuti sani ed entrare minimamente in contatto con il fulcro del processo infettivo qualora presente, provvedendo a stabilizzare la regione e a controllarne l'infiammazione. A dimostrazione di ciò, diversi studi retrospettivi hanno constatato risultati migliori nei pazienti operati per SD e stabilizzati, rispetto ai pazienti operati ma senza stabilizzazione [98,99,100].

Fino ad oggi, pochi articoli hanno studiato il trattamento delle SD senza toilette del focolaio infettivo ma esclusivamente con stabilizzazione posteriore [101,102,103,104]. Per approfondire questa tematica nel 2016 Dobran et al. hanno studiato retrospettivamente 18 pazienti con un follow up medio di 30,16 mesi riscontrando un outcome favorevole con guarigione completa dei pazienti trattati esclusivamente con stabilizzazione posteriore [105].

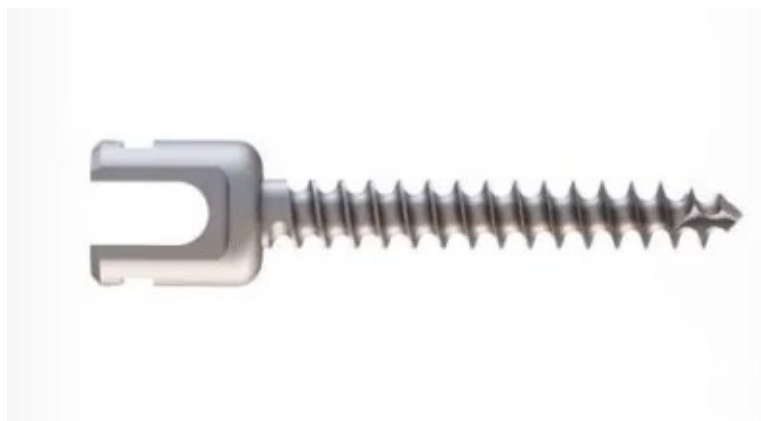


**Figura 22-23.** Immagini operatorie di stabilizzazione vertebrale tramite viti e barre in titanio.

Negli ultimi anni la ricerca è andata avanti e sono sempre più in aumento studi su materiali alternativi, in particolare l'argento (*Ag*).

L'Ag, che è conosciuto fin dall'antichità per le sue proprietà antisettiche è utilizzato oggi in numerose aree, proprio grazie alle sue caratteristiche. L'Ag è un metallo nobile dotato di una formidabile conduttività termica ed elettrica rispetto agli altri metalli e grande resistenza alla corrosione. Per questo motivo sono stati ideati dispositivi, nel caso delle SD viti per la stabilizzazione, rivestiti con nanoparticelle di questo elemento. Numerosi studi hanno inoltre rilevato come l'Ag espliciti al meglio il suo effetto antisettico nella forma ionizzata +1, quindi quella ossidata <sup>[106]</sup>. Ancora più importanti per il suo effetto sono le dimensioni delle particelle, più piccole esse sono infatti maggiore è la loro efficacia antisettica <sup>[107,108]</sup>. Gli ioni d'argento che vengono rilasciati dalle viti vengono assorbiti dalle cellule batteriche generando un effetto tossico che porta alla morte del microorganismo <sup>[109]</sup>. Questi ioni, carichi positivamente e liberati dal metallo sono attratti dai gruppi sulfidrilici negativi presenti negli enzimi della parete batterica, questo legame impedisce il passaggio transmembrana di elettroni ed energia essenziali alla sopravvivenza prevenendo quindi la contaminazione e la formazione del biofilm <sup>[110]</sup>. È noto, inoltre, che oltre alla forma libera anche la forma legata a formare

sali mantenga le peculiarità di questo elemento, nitrato di argento e sulfadiazina argentea sono tra le forme più utilizzate in ambito medico <sup>[111,112,113]</sup>. L'attività antimicrobica si relaziona con il metodo di utilizzo e il numero di ioni rilasciati <sup>[114]</sup>. Numerosi studi in vitro hanno raggiunto risultati positivi e promettenti <sup>[115,116]</sup>, mentre studi in vivo hanno rilevato risultati più eterogenei <sup>[117,118]</sup>. Ci sono due problemi principali legati agli impianti in Ag: il primo consiste nella presenza solo temporanea degli ioni in base alla quantità di materiale impiantato, il secondo è il rischio di tossicità. In Letteratura, in diversi studi clinici e sperimentali non è stato osservato nessun effetto tossico legato alla strumentazione utilizzata <sup>[119]</sup>. Nonostante ciò, risultati diversi sono stati osservati dallo studio clinico di Massè et al. nel quale sono state posizionate 50 viti in acciaio inossidabile ricoperte di Ag e 56 viti di acciaio inossidabile esclusivo nelle estremità inferiori di 106 pazienti. Non solo non è stata evidenziata una differenza statisticamente significativa di carica batterica nel sito di impianto tra i due gruppi di pazienti, ma lo studio è stato interrotto per l'aumento significativo di Ag sierico <sup>[117]</sup>. Studi in vivo di Hazer et al. hanno invece dimostrato che le viti in lega di titanio ricoperte da nanoparticelle di Ag hanno un potere antimicrobico maggiore rispetto a quelle in sola lega di titanio <sup>[118]</sup>.



**Figura 24.** Vite peduncolare monoassiale in titanio, rivestita da nanoparticelle di Ag.

La ricerca scientifica negli ultimi anni si sta muovendo proprio in questa direzione. A breve partirà uno studio condotto dalla Clinica di Neurochirurgia di Ancona, che cercherà di chiarire ed arricchire le conoscenze in merito, per offrire in un futuro

un'indicazione più sicura ed efficace nel trattamento di patologie che richiedano l'utilizzo di strumentazione.

### 1.2.9 OUTCOME

Per quanto riguarda l'*outcome* dei pazienti affetti da SD la letalità riportata è del 2-11%<sup>[120]</sup>, mentre recenti studi registrano una mortalità fino al 15% evidenziando come la mortalità precoce, sia legata alla presenza di empiema e deficit neurologici<sup>[2,121,122,123,124]</sup>.

Frequentemente si hanno sintomi invalidanti che permangono dopo il trattamento. I sintomi più temibili sono quelli legati alle disabilità neurologiche e alla persistenza di sintomatologia dolorosa significativa, che residuano in un terzo dei casi rendendo molto più complicato e duraturo il percorso di rieducazione fisioterapica e il conseguente recupero funzionale completo.

L'incidenza di queste complicanze è stata valutata in uno studio del 2006 con un apposito questionario (*36-Item Short Form Health Survey*), che ha dimostrato una riduzione della qualità di vita post-SD per la maggioranza dei pazienti. Questo lavoro ha però messo in luce che, per i pazienti trattati chirurgicamente, la presenza di sintomi residui e di una riduzione della qualità di vita ha un'incidenza minore rispetto ai pazienti trattati solo conservativamente<sup>[125]</sup>. Studi prospettici, retrospettivi e systematic reviews hanno dimostrato come la chirurgia soprattutto se precoce permetta a un numero maggiore di pazienti in percentuale di raggiungere un outcome positivo, inteso come risoluzione o stabilizzazione della patologia, oltre che a una mobilitazione precoce, una minor degenza ospedaliera e a una significativa riduzione della durata della terapia antibiotica<sup>[126,127,128]</sup>.

Secondo alcuni studi, fattori prognostici negativi per il manifestarsi di disabilità importanti o severa rachialgia persistente sono rappresentati da: ritardo diagnostico superiore a 2 mesi, paralisi o debolezza muscolare quali sintomo d'esordio e acquisizione dell'infezione in ambito ospedaliero<sup>[3]</sup>.

Altre problematiche sono rappresentate dall'osteoporosi accelerata e dalle deformità conseguenti al processo infettivo, che possono portare a crolli vertebrali anche tardivi. Di fronte a questi rischi, può essere necessario che il paziente si sottoponga ad uno o più



interventi di stabilizzazione.

Le recidive si osservano nello 0-16% dei casi, di solito entro 6 mesi, raramente entro l'anno dal completamento della terapia antibiotica, tuttavia non è semplice valutarne l'incidenza dal momento che il follow-up non è completo nella maggior parte degli studi. Nello studio di Psjkic et al. il tasso di recidive per pazienti trattati chirurgicamente si attesta sul 7,6%, con un follow up medio considerevole di 31,6 mesi <sup>[128]</sup>.

## **2 LO STUDIO**

### **2.1 SCOPI**

L'obiettivo primario di questo studio è il confronto, tramite la valutazione di una serie di parametri (dati di laboratorio, imaging, dati clinici valutati attraverso score e scale come il Barthel score per l'autonomia, l'ASIA scala per il coinvolgimento neurologico e l'NRS per il dolore) di due gruppi di pazienti, quelli che sono stati sottoposti a trattamento chirurgico e quelli trattati conservativamente. Si sono inoltre valutati parametri come degenza ospedaliera, durata della terapia antibiotica, utilizzo e durata dell'ortesi (buto o collare) che presi congiuntamente insieme ai sopraccitati vanno a identificare l'outcome dei pazienti.

Attraverso queste valutazioni ci aspettiamo di poter proporre un ampliamento delle indicazioni al trattamento chirurgico e di dimostrare la notevole efficacia in termini di outcome dei pazienti trattati chirurgicamente.

### **2.2 MATERIALI E METODI**

Il nostro studio si basa sull'analisi retrospettiva di 60 pazienti, 28 dei quali sottoposti a intervento chirurgico e 32 trattati conservativamente, giunti all'ambulatorio di infezioni osteoarticolari della Clinica di Malattie Infettive dell'azienda ospedaliero-universitaria delle Marche di Ancona e all'ambulatorio o reparto di Clinica di Neurochirurgia del medesimo nosocomio, nel periodo che va dal 1° gennaio 2018 al 31 agosto 2022. A questi pazienti veniva diagnosticata precedentemente o in loco una SD ad eziologia spontanea con coinvolgimento minimo del processo infettivo interessante due corpi

vertebrali ed il disco tra essi interposto, documentata tramite:

- Clinicamente (due o più):
  - Dolore a carico di uno o più tratti del rachide
  - Febbre (temperatura corporea  $> 37.5^{\circ}$ )
  - Calo ponderale
  - Astenia
  - Sintomi neurologici specifici del tratto interessato (dolore radicolare, ipostenia, parestesie, sindrome della cauda equina)
  
- Strumentalmente:
  - RMN (gold standard) con o senza mezzo di contrasto in base alle controindicazioni
  - TC
  
- Dati di laboratorio:
  - Incremento della VES
  - Incremento della PCR
  - Leucocitosi
  - Emocoltura, agobiopsia o tampone chirurgico (ove presente)

Le cartelle ambulatoriali sono state reperite tramite il database elettronico di archiviazione dell'ospedale e i dati ottenuti sono stati integrati tramite quelli reperiti dai vari portali interni all'ospedale, come quello del laboratorio analisi e quello dei referti strumentali (Alchymia, Pacs System Centricity TM GE Healthcare). I dati degli interventi sono stati reperiti dal portale Ormaweb, quelli riguardanti le degenze e il loro andamento dalle cartelle cliniche presenti nell'archivio ospedaliero e regionale integrate con le lettere di ricovero, di dimissione e dai referti delle visite ambulatoriali.

Per una più precisa e attendibile valutazione dei vari score clinici e per recuperare dati mancanti come ad es. la durata della terapia antibiotica o del busto, si è provveduto a

chiamare singolarmente ogni paziente. Due pazienti trattati conservativamente al momento dello studio sono risultati deceduti e la loro storia clinica è stata ricostruita insieme ai figli.

La raccolta e l'analisi dei dati è stata condotta suddividendo i 60 pazienti in due gruppi:

- Gruppo 1 (N=28): pazienti affetti da SD spontanea, con coinvolgimento minimo del processo patologico costituito da due somi vertebrali ed il disco ad essi interposto, che si siano sottoposti ad intervento chirurgico presso la Clinica di Neurochirurgia di Ancona e che siano stati successivamente seguiti da quest'ultima e dalla Clinica di Malattie Infettive.
- Gruppo 2 (N=32): pazienti affetti da SD spontanea, con coinvolgimento minimo del processo patologico costituito da due somi vertebrali ed il disco ad essi interposto, che abbiano seguito un trattamento esclusivamente conservativo attraverso il reparto o l'ambulatorio della Clinica di Malattie Infettive di Ancona, con almeno una valutazione ambulatoriale neurochirurgica.

I parametri presi in considerazione per confrontare statisticamente i due gruppi sono stati:

- IMAGING (RMN, TC)
  - Presenza o assenza di raccolte flogistiche paravertebrali e/o endocanalari (T0) e il loro andamento nel tempo (T1,T2), considerato come: raccolte invariate, evoluzione favorevole/miglioramento radiologico e scomparsa raccolte
- CLINICA
  - FEBBRE ( $>37,5^{\circ}$ ), considerata come presenza o assenza all'esordio del processo infettivo

- NRS scala del dolore da 0 a 10

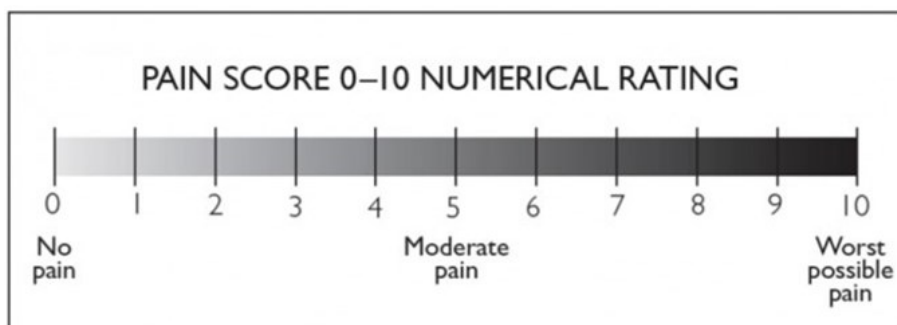


Figura 25. Numerical Rating Scale (NRS)

- BARTHEL index dell'autonomia da 0 a 100

ATTIVITA'
<b>Alimentazione</b> 0= incapace 5= necessita di assistenza, ad es. per tagliare il cibo 10= indipendente
<b>Fare il bagno</b> 0= dipendente 5= indipendente
<b>Igiene personale</b> 0= necessita di aiuto 5= Si lava la faccia, si pettina, si lava i denti, si rade (inserisce la spina se usa il rasoio)
<b>Vestirsi</b> 0= dipendente 5= necessita di aiuto ma compie almeno metà del compito in tempo ragionevole 10= indipendente, si lega le scarpe, usa le cerniere lampo, bottoni
<b>Controllo del retto</b> 0= incontinente 5= occasionali incidenti o necessita di aiuto 10= continente
<b>Controllo della vescica</b> 0= incontinente 5= occasionali incidenti o necessita di aiuto 10= continente
<b>Trasferimenti nel bagno</b> 0= dipendente 5= necessita di qualche aiuto per l'equilibrio, vestirsi/sgestirsi o usare carta igienica 10= indipendente con l'uso del bagno o della padella
<b>Trasferimenti sedia/letto</b> 0= incapace, no equilibrio da seduto 5= in grado di sedersi, ma necessita della max assistenza per trasferirsi 10= minima assistenza e supervisione 15= indipendente
<b>Deambulazione</b> 0= immobile 5= indipendente con la carrozzina per > 45 m 10= necessita di aiuto di una persona per > 45 m 15= indipendente per più di 45 m, può usare ausili (es. bastone) ad eccezione del girello
<b>Salire le scale</b> 0= incapace 5= necessita di aiuto o supervisione 10= indipendente, può usare ausili
<b>TOTALE ( 0 - 100 )</b>

Figura 26. Barthel index

- ASIA score del livello neurologico, dal più compromesso all'assenza di deficit da A ad E

ASIA Impairment Scale		
<b>A</b>	Complete	No motor , No sensory, No sacral sparing,
<b>B</b>	Incomplete	No motor, sensory only
<b>C</b>	Incomplete	50% of muscles LESS than grade 3 (cant not raise arms or legs off bed)
<b>D</b>	Incomplete	50% of muscles MORE than grade 3 (can raise arms or legs off bed)
<b>E</b>	Normal	Motor and sensory function are normal

**Figura 27.** ASIA score.

- **DATI DI LABORATORIO**

- PCR (v.normale < 0.5 mg/dl )
- VES (v normale < 20/30 mm/h)
- LEUCOCITOSI (v.normale < 10000/mmc)

- **DATI AGGIUNTIVI**

- DEGENZA OSPEDALIERA (gg)
- DEGENZA OSPEDALIERA PZ RICOVERATI (gg)
- DURATA TERAPIA ANTIBIOTICA (gg)
- DURATA ORTESI (gg)
- NUMERO LIVELLI VERTEBRALI interessati dal processo infettivo

Questi parametri sono stati analizzati per attestare una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi attraverso il “test t di student”, arricchito dal test di Lavene per la varianza dei campioni. Il software impiegato per l’analisi statistica è IBM SPSS Statistics. Per quanto riguarda l’imaging e i dati di laboratorio le tempistiche di osservazione sono state 3:

- T0 prima dell'intervento chirurgico per il Gruppo 1 e prima dell'inizio della terapia antibiotica nel Gruppo 2
- T1 a un mese
- T2 a 3 mesi

Per quanto riguarda invece i parametri clinici, fatta eccezione per la febbre che è stata osservata solo all'esordio del processo patologico, in quanto risultava assente o poco influente successivamente, le tempistiche di osservazione sono state 4:

- T0 prima del trattamento;
- T1 a 1 mese
- T2 a 3 mesi
- T3 a 6 mesi

Sono stati inoltre valutati altri parametri non confrontati statisticamente come:

- LESIONI PRECEDENTI (interventi, traumi/fratture, sepsi, altro/nessuno)
- ISOLAMENTO MICROBIOLOGICO all'emocoltura, agobiopsia o tampone chirurgico
- SEDE (cervicale, dorsale, lombare, giunzione cervido-dorsale, giunzione dorso-lombare e giunzione lombo-sacrale )
- TEMPO TRA COMPARSA DEI SINTOMI E DIAGNOSI (gg)
- COMORBIDITA' (IA, DM, IRC, malattie cardiache croniche, tumori maligni, obesità, dipendenza da alcool e droghe)
- DEGENZA POST-OPERATORIA (gg)
- DURATA E TIPO DI INTERVENTO CHIRURGICO
- NUMERO LIVELLI STABILIZZATI

## 2.3 DESCRIZIONE

Per poter effettuare un confronto attendibile dei due diversi gruppi di pazienti si rende indispensabile una descrizione delle caratteristiche di ciascun gruppo.

GRUPPO 1: pazienti trattati chirurgicamente.

Il Gruppo 1 è composto da 28 pazienti affetti da SD spontanea con interessamento minimo del processo infettivo coinvolgente almeno due corpi vertebrali ed il disco interposto, che siano stati sottoposti in un qualsiasi momento dal 1° gennaio 2018 al 31 agosto 2022 ad un intervento chirurgico a livello vertebrale diviso in 2 tipologie:

LAMINECTOMIA ESCLUSIVA (n=7): comprende la rimozione totale o parziale, unilaterale o bilaterale delle lamine vertebrali più toilette dei livelli coinvolti dal processo infettivo.

LAMINECTOMIA CON ARTRODESI (n=21): comprende la rimozione totale o parziale, unilaterale o bilaterale delle lamine vertebrali, toilette dei livelli coinvolti del processo infettivo e stabilizzazione spinale tramite barre e viti in titanio.

Questo gruppo di pazienti a poi seguito un trattamento con antibiotici e ortesi per il tempo necessario a la scomparsa di segni e sintomi di infezione (radiologici, di laboratorio e clinici). Almeno per un periodo di tempo dopo l'intervento i pazienti di questo gruppo hanno assunto contemporaneamente due tipi differenti di antibiotici. Questo tipo di schema terapeutico è quello indicato dalle linee guida come il trattamento standard di terapia antibiotica. Naturalmente per i pazienti nei quali è stato possibile isolare il patogeno (n=18) si è provveduto a somministrare una terapia mirata.

Gli antibiotici assunti da questo gruppo rientrano in diverse classi quali:

- RIFAMICINE (rifampicina);
  
- FLUOROCHINOLONI (Levofloxacin, Ciprofloxacina, Moxifloxacina);

- PENICILLINE (Amoxicillina-Acido Clavulanico, Piperacillina-Tazobactam);
- TETRACICLINE (Doxiciclina);
- CEFALOSPORINE (Cefixima, Cefaclor, Ceftriaxone);
- LINCOSAMIDI (Clindamicina);
- GLICOPEPETIDI (Teicoplanina)
- OSSAZOLIDINONI (Linezolid);

Le associazioni più utilizzate in questo gruppo di pazienti sono state:

- Rifampicina+ Levofloxacin;
- Rifampicina + Cefixima;
- Rifampicina+ Amoxicillina-Acido Clavulamico;
- Levofloxacin+ Amoxicillina-Acido Clavulanico;

Di questi 28 pazienti di cui 20 uomini (71%) e 8 donne (29%): 3 (11%) presentavano l'infezione a livello cervicale, 12 (43%) a livello dorsale, 9 (32%) a livello lombare, 3 (11%) a livello della giunzione dorso-lombare e 1 (3 %) presentava un'infezione su più tratti non contigui fra loro.

14 pazienti (50%) presentavano all'esordio deficit neurologici di vario grado codificati secondo l'ASIA scale. La durata media degli atti chirurgici è stata 5:00 h. In 2 pazienti stabilizzati si è resa necessaria rispettivamente una somatectomia e una somatectomia



più discectomia. Il difetto scaturito da queste procedure è stato colmato con dispositivi appositi (cage). In 3 pazienti (11%) abbiamo riscontrato complicazioni post-operatorie che hanno richiesto un secondo intervento per rispettivamente: un caso di deiscenza di ferita chirurgica e due casi di ematomi sottofasciali.

Nei 18 pazienti (64%) in cui è stato possibile isolare il patogeno responsabile tramite agobiopsia, tampone chirurgico o emocoltura, la casistica è stata: 7 (39%) *Mycobacterium Tuberculosis*, 4 (22%) *Staphylococcus Aureus* meticillino-sensibile (MSSA), 3 (17%) *Escherichia Coli*, 2 (11%) *Staphylococcus Aureus* meticillino-resistente (MRSA), 1(6%) *Streptococcus Agalactiae* e 1 (6%) *Coxiella Brunetii*. Nei restanti 10 pazienti (36%) non è stato possibile isolare alcun patogeno.

Per quanto riguarda precedenti lesioni predisponenti abbiamo riscontrato che: 3 pazienti (11%) sono stati sottoposti almeno 3 anni prima ad un intervento chirurgico vertebrale per altra patologia, 5 (18%) hanno subito un trauma o una frattura a livello vertebrale che ha preceduto l'insorgenza della sintomatologia, 4 (14%) hanno sofferto di uno stato settico prima della diagnosi. Per la restante coorte di pazienti (16, 57%) non abbiamo individuato una specifica lesione predisponente.

Le comorbidità predisponenti prese in considerazione sono state: IA, DM, IRC, malattie cardiache croniche, tumori maligni, obesità e dipendenza da alcool e droghe endovena, almeno una delle quali presente in 21 pazienti (75%) di questo gruppo.

**GRUPPO 2: pazienti trattati conservativamente.**

Il Gruppo 2 è composto da 32 pazienti affetti da SD spontanea con interessamento minimo del processo infettivo coinvolgente almeno due corpi vertebrali ed il disco interposto, che siano stati sottoposti in un qualsiasi momento dal 1 gennaio 2018 al 31 agosto 2022 ad un trattamento esclusivamente conservativo tramite terapia antibiotica e riposo o ortesi (busto, collare).

Questo gruppo di pazienti ha intrapreso uno schema terapeutico a 2 o 3 antibiotici contemporaneamente per la maggior parte del trattamento fino alla scomparsa di segni e sintomi di infezione (radiologici, di laboratorio e clinici), potendo beneficiare in casi isolati (n=3) di farmaci considerati innovativi per il trattamento delle SD quali

Dalbavancina e Daptomicina. Lo schema terapeutico a 3 antibiotici è oramai largamente accettato e diffuso nella pratica clinica sebbene non venga riferito come la modalità standard di trattamento secondo le linee guida. Anche per questo gruppo, nei casi in cui è stato possibile l'isolamento microbiologico (n=12) si è provveduto a somministrare una terapia mirata.

Gli antibiotici assunti da questo gruppo rientrano in diverse classi quali:

- RIFAMICINE (Rifampicina);
- FLUOROCHINOLONI (Levofloxacin, Ciprofloxacina, Moxifloxacina);
- PENICILLINE (Amoxicillina-Acido Clavulanico, Piperacillina-Tazobactam);
- TETRACICLINE (Doxiciclina);
- CEFALOSPORINE (Cefixima, Cefaclor, Ceftriaxone);
- LINCOSAMIDI (Clindamicina);
- GLICOPEPTIDI (Teicoplanina, Dalbavancina)
- OSSAZOLIDINONI (Linezolid);
- CARBAPENEMI (Meropenem)
- LIPOPEPTIDI (Daptomicina)
- TRIAZOLI (Fluconazolo)

In questi pazienti lo schema più frequentemente impiegato prevedeva una dose di attacco con Linezolid, da solo o associato già ad un altro antibiotico, per 28 giorni, per poi passare all'assunzione di tre differenti antibiotici contemporaneamente.

Le triplici associazioni più utilizzate in questo gruppo di pazienti sono state:

- Rifampicina + Levofloxacina + Cefixima;
- Rifampicina + Levofloxacina + Amoxicillina-Acido Clavulanico;
- Rifampicina + Ciprofloxacina + Amoxicillina-Acido Clavulanico;
- Rifampicina + Ciprofloxacina + Cefixima;
- Levofloxacina + Teicoplanina + Amoxicillina-Acido Clavulanico.

Mentre le associazioni a 2 antibiotici più utilizzate rispettano quelle viste precedentemente:

- Rifampicina+ Levofloxacina;
- Rifampicina + Cefixima;
- Rifampicina+ Amoxicillina-Acido Clavulanico;
- Levofloxacina+ Amoxicillina-Acido Clavulanico;

Di questi 32 pazienti di cui 21 uomini (66%) e 11 donne (34%): 3 (9%) presentavano un'infezione a livello cervicale, 5 (16%) a livello dorsale, 15 (47%) a livello lombare, 3 (9%) a livello della giunzione dorso-lombare, 3 (9%) a livello della giunzione

lombo-sacrale, 3 (9%) presentavano una infezione su più tratti non contigui fra loro. 2 pazienti (6%) all'esordio presentavano deficit neurologici codificati secondo l'ASIA scale.

Nei 12 pazienti (37%) in cui è stato possibile isolare il patogeno responsabile tramite agobiopsia o emocoltura, la casistica è stata: 3 (9%) Staphylococcus Aureus meticillino-sensibile (MSSA), 1 (3%) Staphylococcus meticillino-resistente (MRSA), 1 (3%) Coxiella Brunetii, 1 (3%) Kokuria Kristinae, 1(3%) Enterobacter Cloacae, 1(3%) Streptococcus Agalactie, 1 (3%) Streptococcus Gordonii, 1 (3%) Streptococcus Angin, 1 (3%) Prevotella, 1 (3%) Staphylococcus Lugdunensis, 1 (3%) Candida Albicans, 1 (3%) Pseudomonas Aeruginosa. Nei restanti 20 (62%) pazienti non è stato possibile isolare alcun patogeno.

Per quanto riguarda precedenti lesioni predisponenti abbiamo riscontrato che: 1 paziente (3%) è stato sottoposto ad un intervento vertebrale per altra causa almeno 3 anni prima, 3 pazienti (9%) hanno subito un trauma o una frattura a livello vertebrale che ha preceduto l'insorgenza della sintomatologia, 8 pazienti (25%) hanno sofferto di uno stato settico prima della diagnosi. Per la restante coorte di pazienti 20 (62%) non abbiamo individuato una specifica lesione predisponente.

Le comorbidità predisponenti prese in considerazione sono state: IA, DM, IRC, malattie cardiache croniche, tumori maligni, obesità, dipendenza da alcool e droghe endovena, almeno una delle quali presente in 26 pazienti (81%) di questo gruppo.

In entrambi i gruppi per i pazienti ricoverati (n=47, 78%) si è resa necessaria una terapia antibiotica endovena mantenuta fino ad un chiaro miglioramento clinico e laboratoristico. Tutti i pazienti dello studio hanno inoltre eseguito appena possibile una o più sedute di fisioterapia riabilitativa funzionale.

## 2.4 RISULTATI

Dall'elaborazione dei dati a nostra disposizione abbiamo ottenuto i seguenti risultati, suddivisi per i vari parametri messi a confronto:

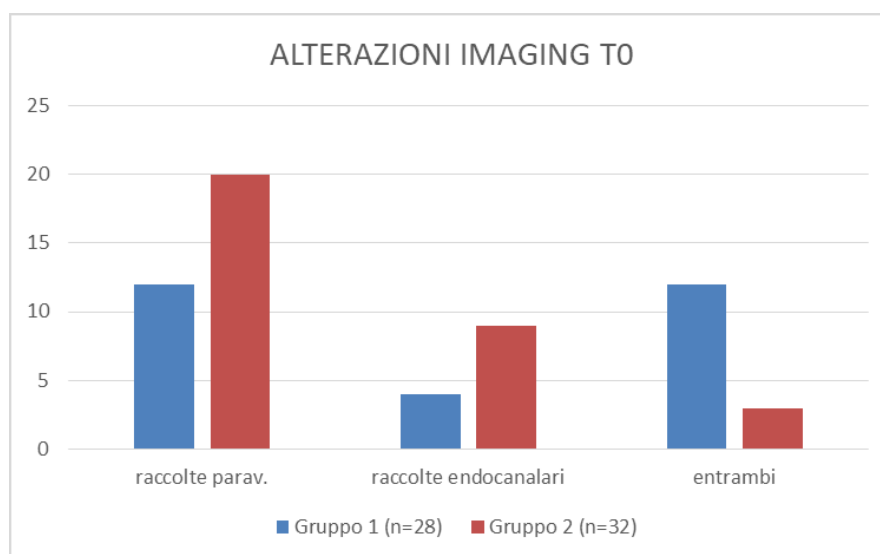
Per quanto riguarda l'**imaging** inteso come presenza radiologica documentata alla TC o RM di raccolte flogistiche in sede paravertebrale, endocanalare o entrambi, abbiamo riscontrato una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi sia nella presentazione iniziale prima del trattamento al T0: t-student ( $p=0,014$ ), sia nell'evoluzione radiologica al T1: ( $p=0,0001$ ), che al T2 ( $p=0,0001$ ). Abbiamo classificato l'evoluzione radiologica assegnando un numero da 1 a 3 per i tre parametri presi in considerazione: (1) stabilità raccolte, (2) miglioramento radiologicamente evidente ed infine (3) scomparsa delle raccolte flogistiche all'imaging.

IMAGING	GRUPPO 1 (n=28)			GRUPPO 2 (n=32)			T STUDENT TEST	LAVENE TEST
	MEDIA	SD	MEDIA SD	MEDIA	SD	MEDIA SD	$p \leq 0,05$	$p > 0,05$
T0	2	0,943	0,178	1,47	0,671	0,119	0,014	0,003
T1	1,82	0,548	0,104	1,31	0,471	0,083	0,0001	0,79
T2	2,29	0,659	0,124	1,69	0,471	0,083	0,0001	0,054

**Tabella 3.** Dati dell'analisi statistica dell'*imaging*

ALTERAZIONI IMAGING T0						
	GRUPPO 1			GRUPPO 2		
parametro	para	endo	entrambi	para	endo	entrambi
n° pz (%)	12 (43)	4 (14)	12 (43)	20 (63)	9 (28)	3 (9)

**Tabella 4.** Distribuzione raccolte flogistiche all'*imaging* T0

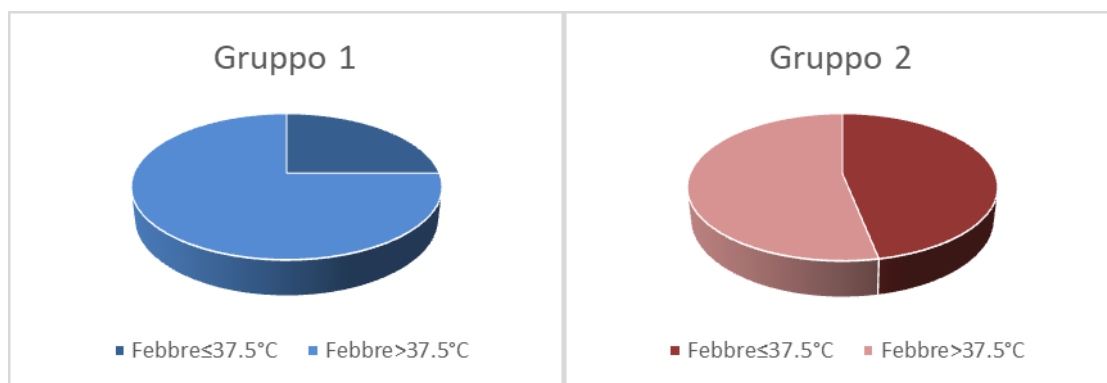


**Grafico 1.** Distribuzione raccolte flogistiche all'*imaging* T0

Il parametro **febbre** ( $>37.5^\circ$ ) è riferito alla comparsa dei primi segni e sintomi di patologia secondo la ricostruzione della storia clinica. Su 60 pazienti analizzati,  $n=38$  pazienti presentavano febbre, di cui  $n=21$  nel Gruppo 1 e  $n=17$  nel Gruppo 2. Non abbiamo rilevato una differenza statisticamente significativa al test t-student ( $p=0,82$ ) tra i due gruppi.

Gruppo	Febbre $\leq 37.5^\circ\text{C}$	Febbre $>37.5^\circ\text{C}$
1 (n=28)	7	21
2 (n=32)	15	17

**Tabella 5.** Distribuzione *febbre*



**Grafico 2.** Distribuzione *febbre* Gruppo 1 e 2

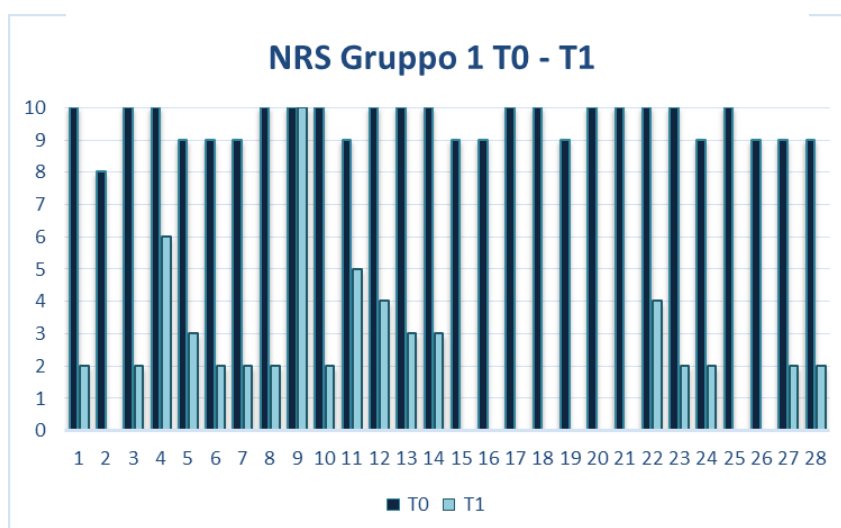
Confrontando la scala **NRS** del dolore, con valori crescenti di intensità da 0 a 10, tra i due gruppi abbiamo evidenziato una differenza statisticamente significativa al test t-student in tutte le osservazioni: al T0 ( $p=0,001$ ), al T1 ( $p=0,0001$ ), al T2 ( $p=0,0001$ ), al T3 ( $p=0,0001$ ).

Questa differenza si riflette sulle medie dei rispettivi Gruppi dove al T0 troviamo per il Gruppo 1 una media di valori di 9,54, mentre nel Gruppo 2 riscontriamo una media di 8. Questa differenza si mantiene consistente in tutte le successive osservazioni: T1 media Gruppo 1= 2,07, Gruppo 2 = 5,97; T2 media Gruppo 1= 0,39, Gruppo 2 = 4,38; T3 Gruppo 1 = 0,18, Gruppo 2 = 2,88.

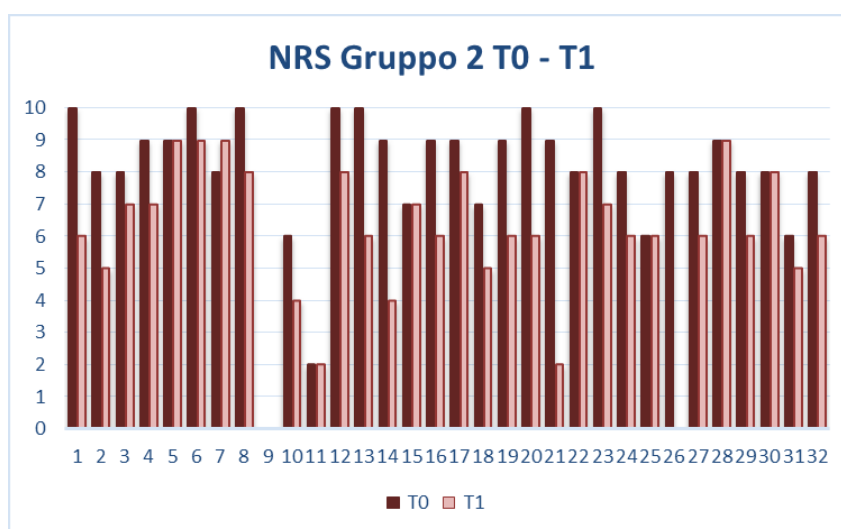
Abbiamo osservato come prima del trattamento (T0) il dolore risulti significativamente superiore nel gruppo di pazienti poi sottoposti al trattamento chirurgico. Dall'osservazione immediatamente successiva (T1) il dolore decresce in maniera importante diventando significativamente inferiore rispetto al gruppo di pazienti trattati conservativamente, mantenendosi tale fino all'ultima osservazione (T3).

NRS SCALE	Gruppo 1 (n=28)			Gruppo 2 (n=32)			T STUDENT TEST	LAVENE TEST
	MEDIA	SD	MEDIA SD	MEDIA	SD	MEDIA SD	$p \leq 0,05$	$p > 0,05$
T0	9,54	0,576	0,109	8	2,2	0,389	0,001	0,011
T1	2,07	2,276	0,43	5,97	2,376	0,42	0,0001	0,747
T2	0,39	1,397	0,264	4,38	2,297	0,406	0,0001	0,006
T3	0,18	0,945	0,179	2,88	2,379	0,421	0,0001	0,0001

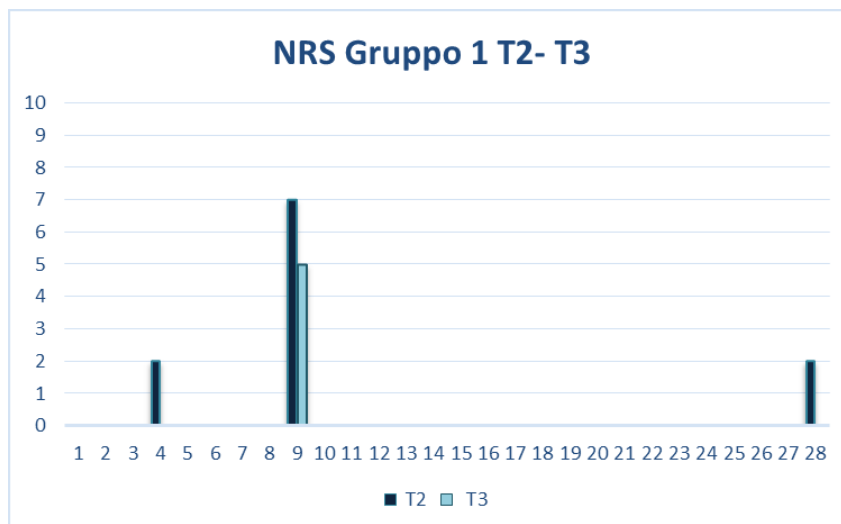
**Tabella 6.** Dati dell'analisi statistica dell'*NRS*



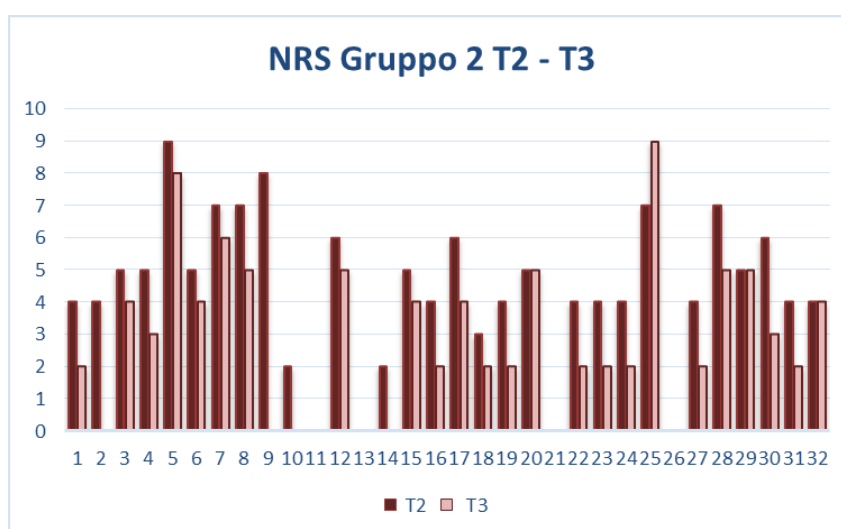
**Grafico 3.** Andamento *NRS* Gruppo 1 al T0-T1



**Grafico 4.** Andamento *NRS* Gruppo 2 al T0-T1



**Grafico 5.** Andamento *NRS* Gruppo 1 al T1-T2



**Grafico 6.** Andamento *NRS* Gruppo 2 al T1-T2

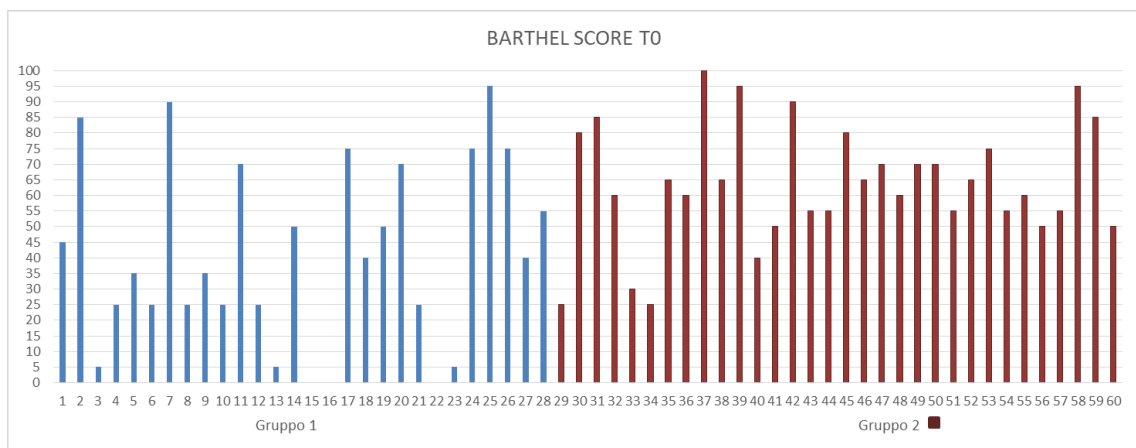
Confrontando il **Barthel Score** per l'autonomia dei pazienti abbiamo osservato una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi al T0: t-student ( $p=0,001$ ), con medie rispettivamente di 41,7 per il Gruppo 1 e 63,75 per il Gruppo 2. Abbiamo dunque osservato che i pazienti successivamente operati partono da un punteggio al Barthel Score significativamente inferiore rispetto ai pazienti non sottoposti al trattamento chirurgico, differenza che non si attesta statisticamente significativa nelle successive osservazioni: T1 ( $p=0,161$ ), T2 ( $p=0,841$ ), T3 ( $p=0,619$ ). Abbiamo inoltre constatato



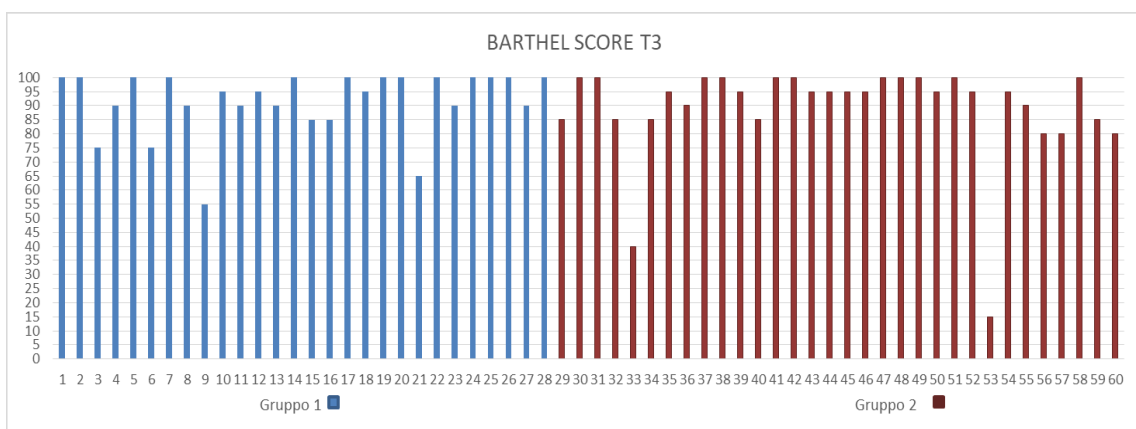
come la differenza tra le medie dei punteggi calcolati con il Barthel index si riduce progressivamente nel tempo fino ad avere un'inversione del trend al T3 in favore dei pazienti operati: 91,25 per il Gruppo 1 e 89,22 nel gruppo 2.

BARTHEL SCORE	Gruppo 1 (n=28)			Gruppo 2 (n=32)			T STUDENT TEST	LAVENE TEST
	MEDIA	SD	MEDIA SD	MEDIA	SD	MEDIA SD	$p \leq 0,05$	$p > 0,05$
T0	41,07	29,387	5,554	63,75	19,134	3,383	0,001	0,008
T1	61,96	24,318	4,596	70	19,469	3,442	0,161	0,081
T2	78,75	20,075	3,794	79,69	15,859	2,804	0,841	0,127
T3	91,25	12,883	2,453	89,22	17,83	3,152	0,619	0,558

**Tabella 7.** Dati dell'analisi statistica del *Barthel score*



**Grafico 7.** Confronto *Barthel score* Gruppi 1 e 2 al T0

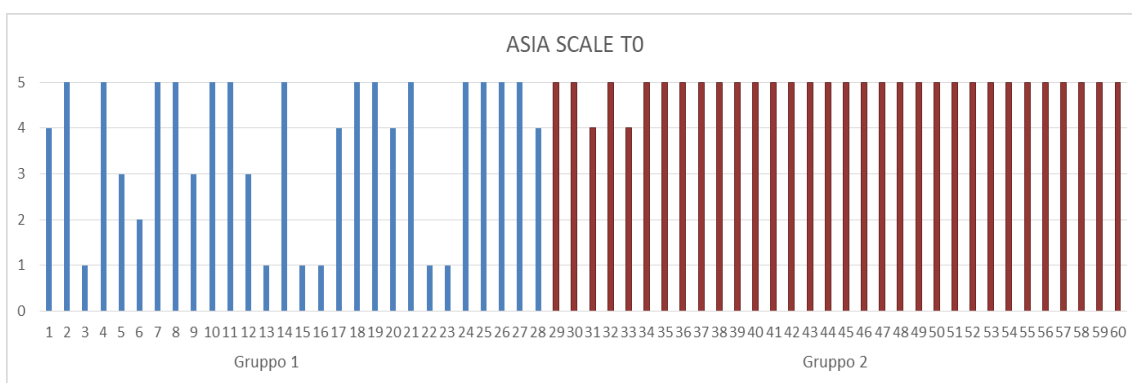


**Grafico 8.** Confronto *Barthel score* Gruppi 1 e 2 al T3

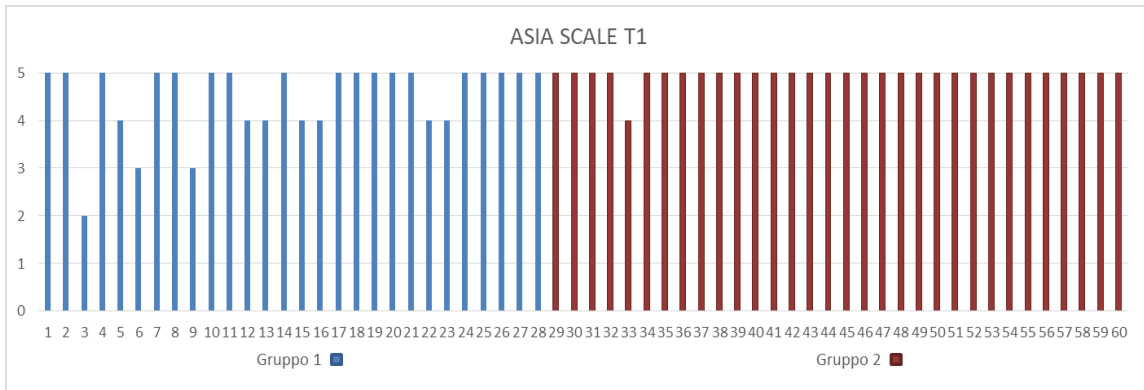
Per poter analizzare l'ASIA Score si è resa necessaria una conversione della scala alfabetica A, B, C, D, E in una scala numerica di 1,2,3,4,5 per entrambi i gruppi. Riscontriamo una significatività al t-student per i tempo T0 ( $p=0,0001$ ), T1 ( $p=0,002$ ) e T2 ( $p=0,006$ ), mentre all'ultima osservazione T3 non abbiamo attestato una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ( $p=0,351$ ). Abbiamo quindi constatato come pur partendo da un livello di compromissione neurologica maggiore per il Gruppo 1 al T0, come al T3 il deficit neurologico recuperi, tanto da non mostrare più una differenza significativa con il Gruppo 2.

ASIA	Gruppo 1 (n=28)			Gruppo 2 (n=32)			T STUDENT TEST	LAVENE TEST
	MEDIA	SD	MEDIA SD	MEDIA	SD	MEDIA SD	$p \leq 0,05$	$p > 0,05$
T0	3,68	1,634	0,309	4,94	0,246	0,043	0,0001	0,0001
T1	4,5	0,793	0,15	4,97	0,177	0,031	0,002	0,0001
T2	4,64	0,621	0,117	4,97	0,177	0,031	0,006	0,0001
T3	4,89	0,416	0,079	4,97	0,177	0,031	0,351	0,058

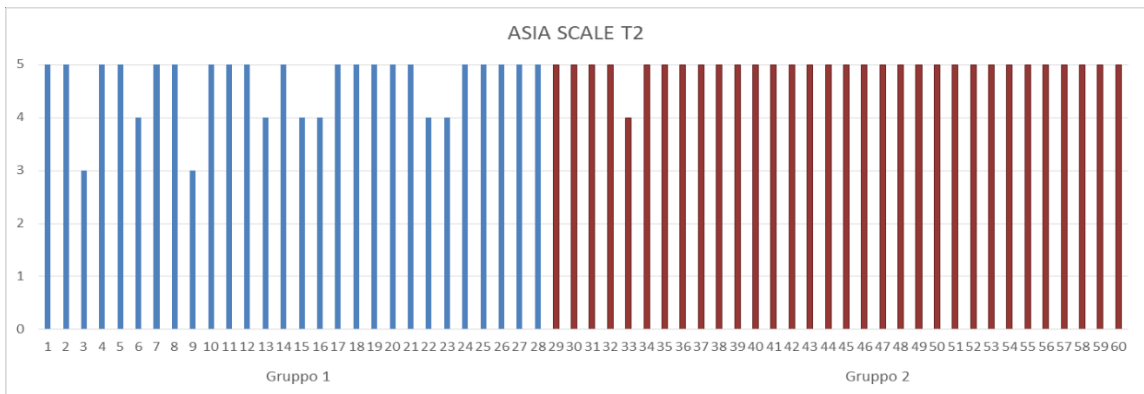
**Tabella 8.** Dati dell'analisi statistica dell'ASIA score



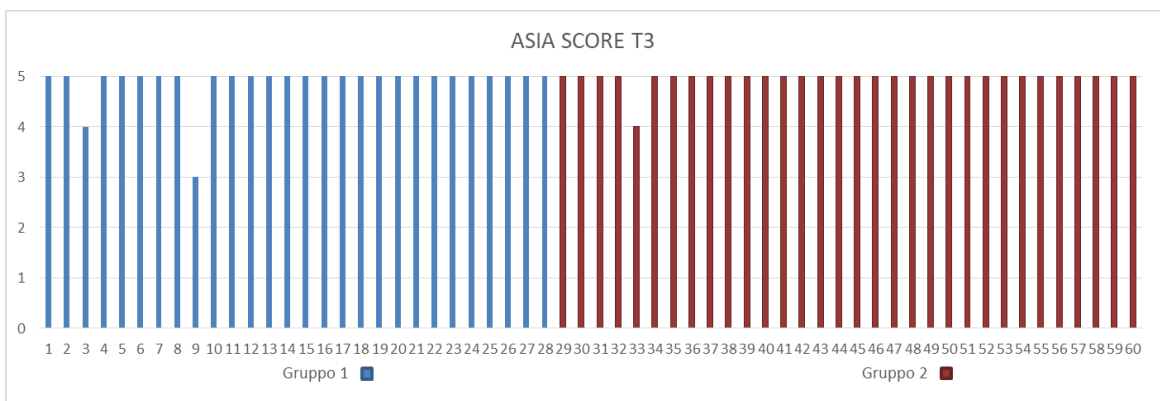
**Grafico 9.** Confronto ASIA score Gruppi 1 e 2 al T0



**Grafico 10.** Confronto *ASIA score* Gruppi 1 e 2 al T1



**Grafico 11.** Confronto *ASIA score* Gruppi 1 e 2 al T2

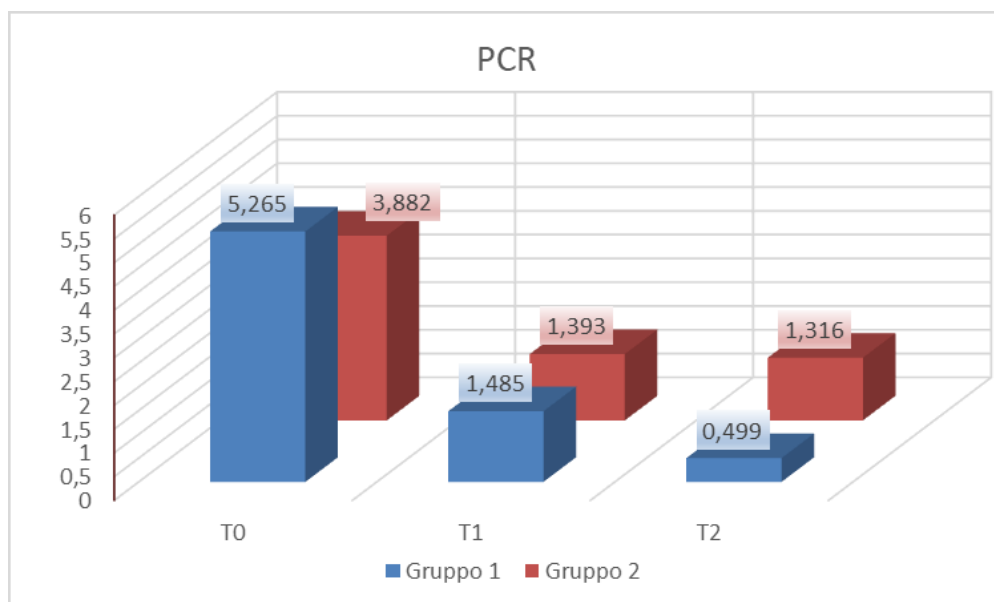


**Grafico 12.** Confronto *ASIA score* Gruppi 1 e 2 al T3

Dall'analisi statistica del parametro di laboratorio **PCR** non abbiamo osservato risultati significativi per il test t-student ai tempi T0 ( $p=0,245$ ) e T1( $p=0,809$ ). Mentre risultati differenti e significativi sono stati osservati al tempo T2 ( $p=0,018$ ).

PCR	Gruppo 1 (n=28)			Gruppo 2 (n=32)			T STUDENT TEST	LAVENE TEST
	MEDIA	SD	MEDIA SD	MEDIA	SD	MEDIA SD	$p \leq 0,05$	$p > 0,05$
T0	5,265	5,298	1,001	3,882	3,777	0,667	0,245	0,175
T1	1,485	1,723	0,325	1,393	1,19	0,21	0,809	0,252
T2	0,499	0,596	0,112	1,316	1,689	0,298	0,018	0,006

**Tabella 9.** Dati dell'analisi statistica della *PCR*

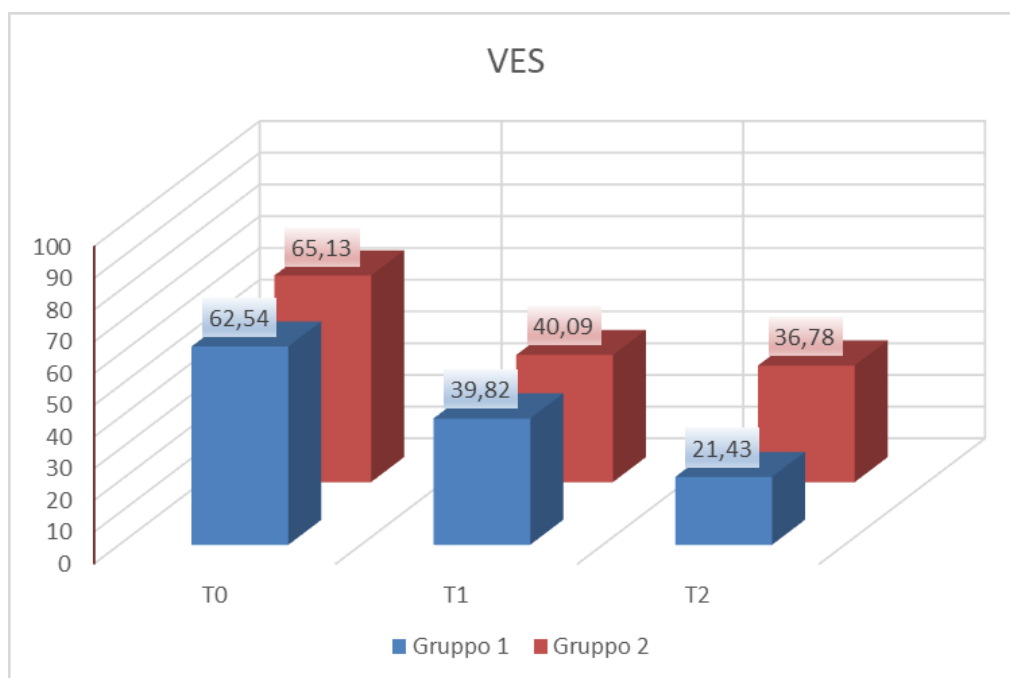


**Grafico 13.** Confronto dell'andamento della *PCR* per i gruppi 1 e 2 al T0-T1-T2

Dall'analisi statistica del parametro di laboratorio **VES** analogamente alla PCR non abbiamo osservato risultati significativi al tempo T0 ( $p=0,775$ ) e T1 ( $p=0,97$ ). Mentre risultati significativi sono stati osservati per il al T2 ( $p=0,016$ ).

VES	Gruppo 1 (n=28)			Gruppo 2 (n=32)			T STUDENT TEST	LAVENE TEST
	MEDIA	SD	MEDIA SD	MEDIA	SD	MEDIA SD	$p \leq 0,05$	$p > 0,05$
T0	62,54	32,461	6,135	65,13	36,795	6,504	0,775	0,261
T1	39,82	31,464	5,946	40,09	24,794	4,383	0,97	0,164
T2	21,43	20,049	3,789	36,78	26,92	4,759	0,016	0,302

**Tabella 10.** Dati dell'analisi statistica della *VES*

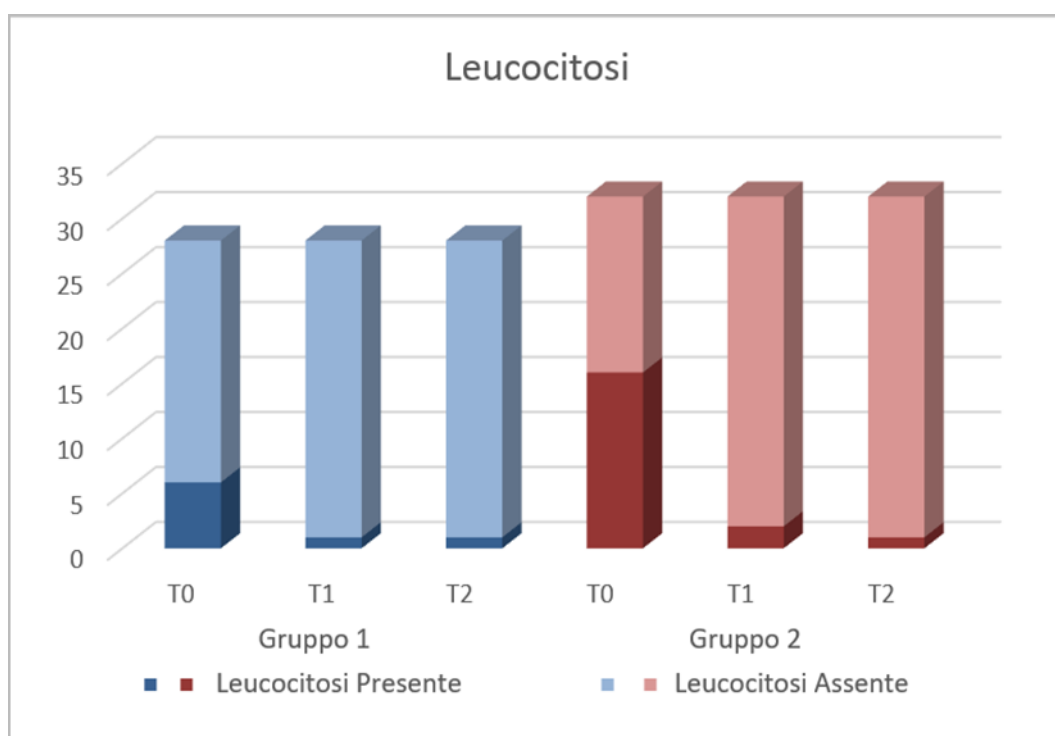


**Grafico 14.** Confronto dell'andamento della *VES* per i gruppi 1 e 2 al T0-T1-T3

Dall'analisi statistica del parametro di laboratorio **leucocitosi** inteso come presenza o assenza, sono emersi risultati statisticamente significativi per il test t-student al tempo T0 ( $p=0,022$ ). Per le restanti osservazioni non abbiamo riscontrato nessun valore statisticamente significativo: T1 ( $p=0,925$ ), T2 ( $p=0,952$ ).

LEUCOCITOSI	Gruppo 1 (n=28)			Gruppo 2 (n=32)			T STUDENT TEST	LAVENE TEST
	MEDIA	SD	MEDIA SD	MEDIA	SD	MEDIA SD	$p \leq 0,05$	$p > 0,05$
T0	1,79	0,418	0,79	1,5	0,508	0,9	0,022	0,0001
T1	1,96	0,189	0,36	1,97	0,177	0,31	0,925	0,851
T2	1,96	0,189	0,36	1,97	0,177	0,31	0,925	0,851

**Tabella 11.** Dati dell'analisi statistica della *leucocitosi*

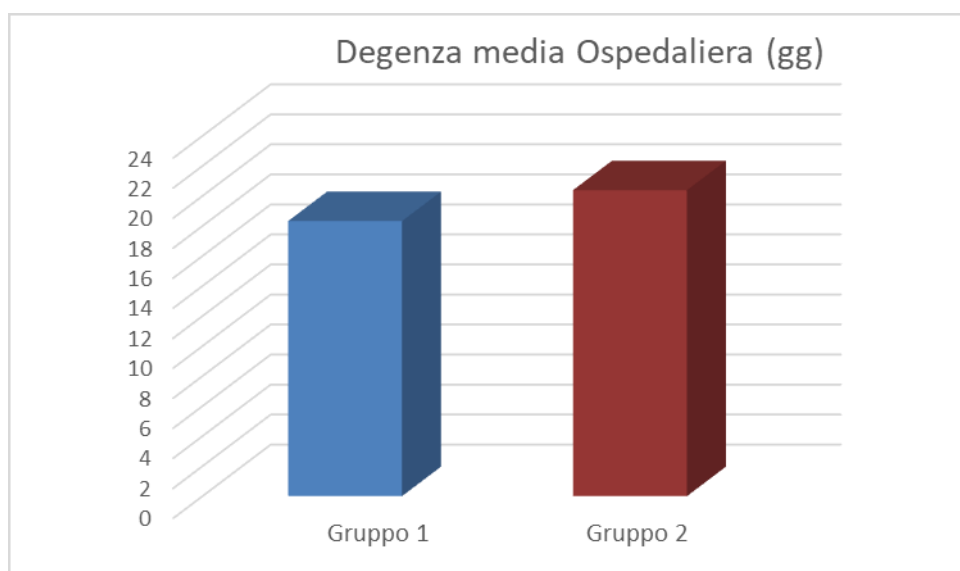


**Grafico 15.** Distribuzione della *leucocitosi* nei Gruppi 1 e 2 al T0-T1-T2

Per quanto riguarda la **degenza ospedaliera** espressa in giorni (gg) dei 60 pazienti presi in esame, attraverso i test statistici condotti non abbiamo osservato una differenza statisticamente significativa; t-student ( $p=0,796$ ). Confrontando le medie abbiamo comunque constatato una differenza tra i due gruppi: Gruppo 1(18,32 gg), Gruppo 2 (20,38 gg).

DEGENZA SOPEDALIERA	Gruppo 1 (n=28)			Gruppo 2 (n=32)			T STUDENT TEST	LAVENE TEST
	MEDIA	SD	MEDIA SD	MEDIA	SD	MEDIA SD	$p \leq 0,05$	$p > 0,05$
gg	18,32	16,198	3,061	20,38	33,577	5,936	0,796	0,165

**Tabella 12.** Dati dell'analisi statistica della *degenza ospedaliera*

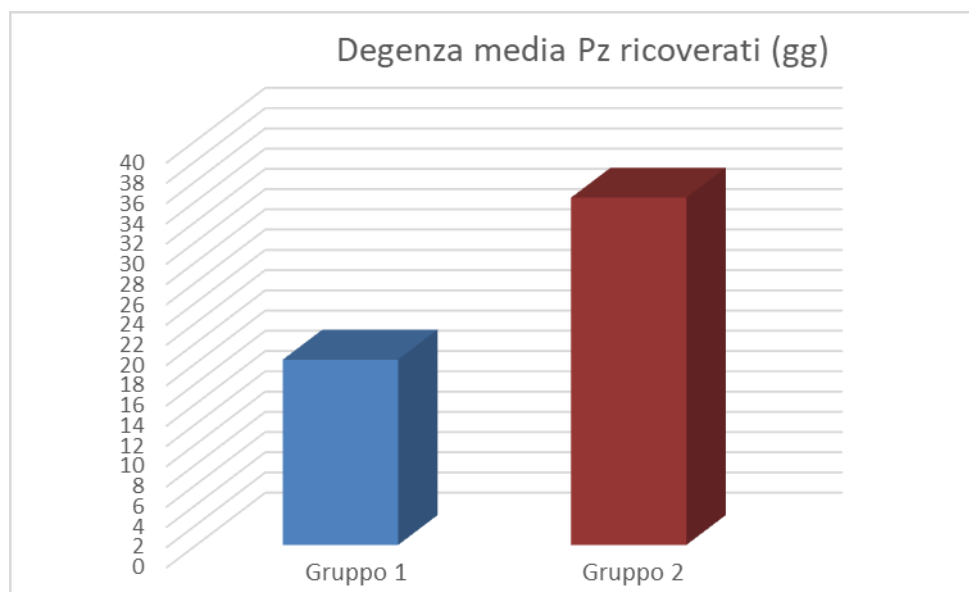


**Grafico 16.** Rappresentazione grafica della *degenza media ospedaliera* dei Gruppi 1 e 2

Per quanto riguarda invece la **degenza ospedaliera dei soli pazienti ricoverati** (n= 47) espressa in giorni (gg) il test statistico t-student ci ha permesso di osservare una differenza ai limiti della significatività ( $p=0,053$ ). Confrontando le medie abbiamo constatato una differenza significativa tra i due gruppi: Gruppo 1(18,32 gg), Gruppo 2 (34,32 gg).

DEGENZA RICOVERATI	Gruppo 1 (n=28)			Gruppo 2 (n=32)			T STUDENT TEST	LAVENE TEST
	MEDIA	SD	MEDIA SD	MEDIA	SD	MEDIA SD	$p \leq 0,05$	$p > 0,05$
gg	18,32	16,198	3,061	34,32	37,903	8,696	0,053	0,161

**Tabella 13.** Dati dell'analisi statistica della *degenza pazienti ricoverati*



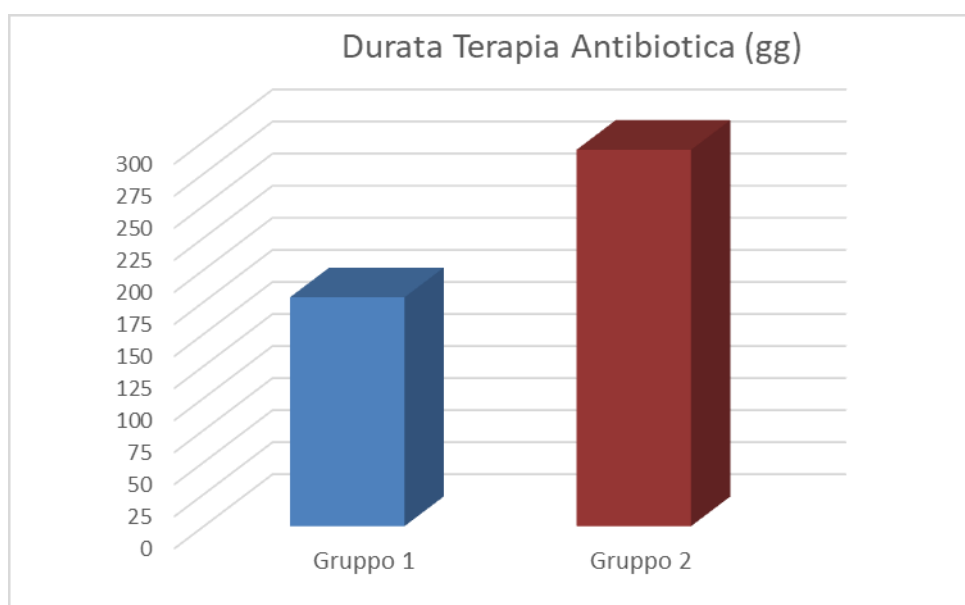
**Grafico 17.** Rappresentazione grafica della *degenza media pazienti ricoverati* dei Gruppi 1 e 2



L'analisi che abbiamo condotto sulla **durata della terapia antibiotica** espressa in giorni (gg) ha evidenziato una differenza statisticamente significativa al test t-student ( $p=0,002$ ), con una differenza sostanziale nelle medie: Gruppo 1 (178,45 gg), Gruppo 2 (293,44 gg).

T. ANTIBIOTICA	Gruppo 1 (n=28)			Gruppo 2 (n=32)			T STUDENT TEST	LAVENE TEST
	MEDIA	SD	MEDIA SD	MEDIA	SD	MEDIA SD	$p \leq 0,05$	$p > 0,05$
gg	178,45	116,63	22,041	293,44	153,79	27,187	0,002	0,338

**Tabella 14.** Dati dell'analisi statistica della *durata terapia antibiotica*

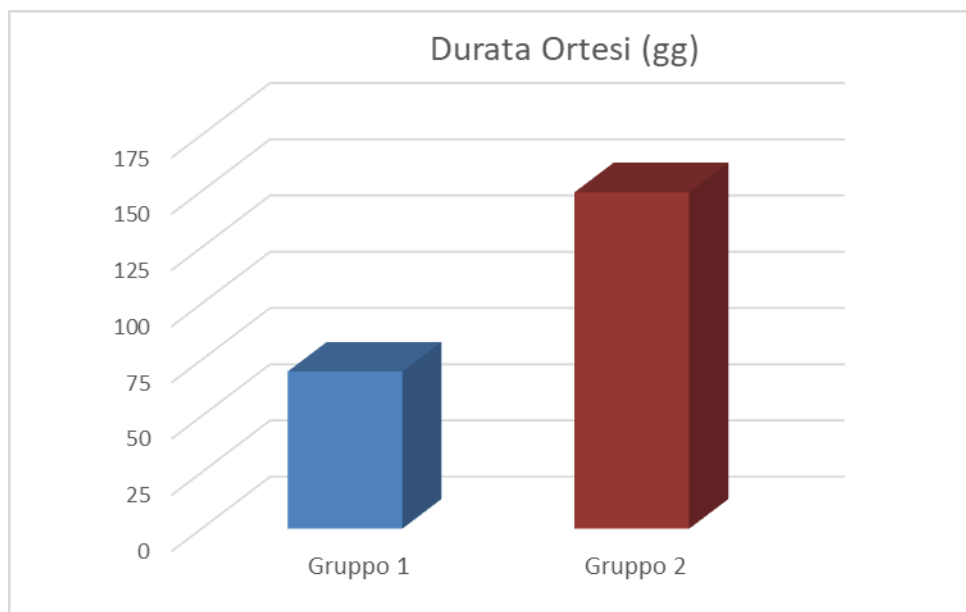


**Grafico 18.** Rappresentazione grafica della *durata terapia antibiotica* dei Gruppi 1 e 2

Per il parametro **durata ortesi** (busto, collare), sempre espresso in giorni (gg), siamo stati in grado grazie all'analisi statistica di mettere in luce una significatività al t-student ( $p=0,003$ ), differenza mostrata anche nel confronto tra le rispettive medie: Gruppo 1 (69,82), Gruppo 2 (149,53).

ORTESI	Gruppo 1 (n=28)			Gruppo 2 (n=32)			T STUDENT TEST	LAVENE TEST
	MEDIA	SD	MEDIA SD	MEDIA	SD	MEDIA SD	$p \leq 0,05$	$p > 0,05$
gg	69,82	76,89	14,531	149,53	115,076	20,343	0,003	0,004

**Tabella 15.** Dati dell'analisi statistica della *durata ortesi*

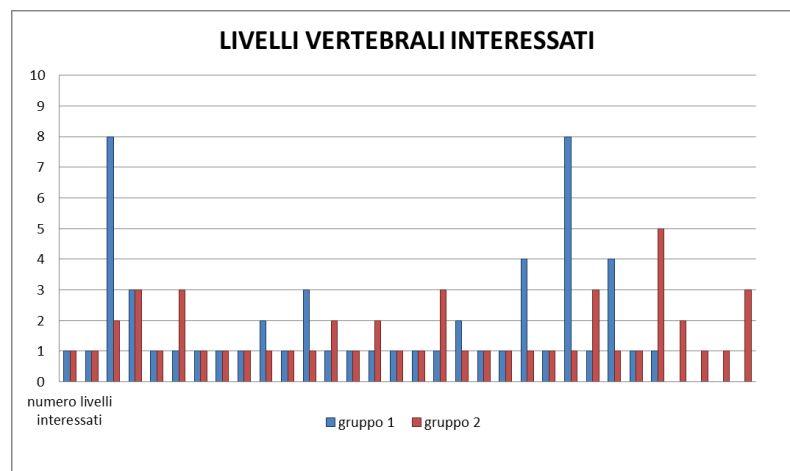


**Grafico 19.** Rappresentazione grafica della *durata ortesi* dei Gruppi 1 e 2

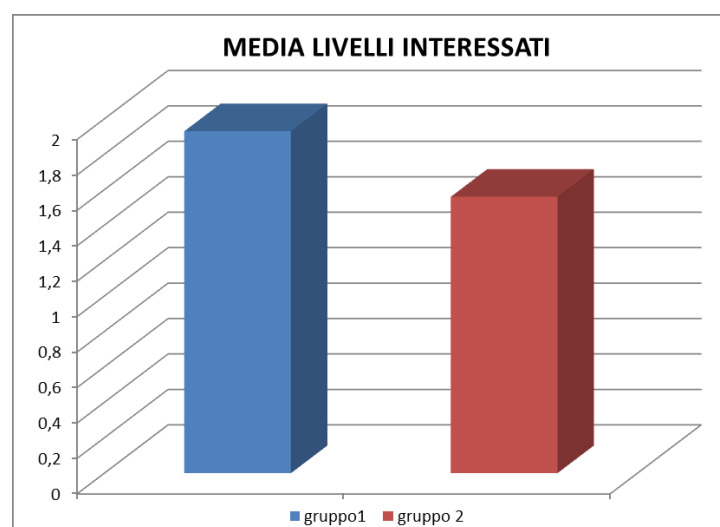
Infine l'analisi statistica che abbiamo realizzato per mettere a confronto il **numero di livelli vertebrali interessati** non ha mostrato una differenza statisticamente significativa tra in due gruppi al test t-student ( $p=0,352$ ). Questi risultati trovano riscontro nel confronto tra le medie dei 2 gruppi: Gruppo 1 (1,93), Gruppo 2 (1,56).

LIVELLI INTERESSATI	Gruppo 1 (n=28)			Gruppo 2 (n=32)			T STUDENT TEST	LAVENE TEST
	MEDIA	SD	MEDIA SD	MEDIA	SD	MEDIA SD	$p \leq 0,05$	$p > 0,05$
n°	1,93	1,942	0,367	1,56	0,982	0,174	0,352	0,045

**Tabella 16.** Dati dell'analisi statistica del *numero livelli interessati*



**Grafico 20.** Rappresentazione grafica del *numero livelli interessati* per paziente dei Gruppi 1 e 2



**Grafico 21.** Rappresentazione grafica della media *numero livelli interessati* dei Gruppi 1 e 2

## 2.5 DISCUSSIONE

Il nostro studio confermando i dati della Letteratura e le indicazioni chirurgiche attuali ribadisce come il trattamento chirurgico sia il trattamento di scelta nei casi in cui vengano riscontrati **deficit neurologici**. Dei 14 pazienti con deficit del Gruppo 1 (6: ASIA A, 1: ASIA B, 3: ASIA C, 4: ASIA D), uno dei quali (paziente n.3) si presentava emiplegico per altra causa già all'ingresso, solamente 2 pazienti (n.3 compreso) non hanno recuperato completamente il grado neurologico (ASIA E) dopo 6 mesi (T3). Mentre all'interno del Gruppo 2 due pazienti si presentavano con deficit di basso grado (ASIA D) all'ingresso, solo uno dei quali a 6 mesi ha recuperato completamente il grado neurologico (ASIA E). Il recupero più importante e indicativo avviene già dopo un mese dal trattamento chirurgico, passando da una media di 3,68 al T0 a 4,5 al T1, avallando e confermando il grande ruolo della chirurgia soprattutto se precoce nel consentire un efficace recupero dei deficit neurologici.

Grazie al **Barthel score** e all'**NRS** abbiamo osservato come il grado di autonomia e del dolore possano essere utili nell'indirizzare la scelta del trattamento. Abbiamo riscontrato un punteggio NRS all'ingresso (T0) significativamente maggiore nei pazienti operati rispetto al gruppo di pazienti trattati conservativamente. Questa differenza si riflette sulle medie dei rispettivi gruppi dove al T0 troviamo per il Gruppo 1 una media di valori di 9,54, mentre nel Gruppo 2 riscontriamo una media di 8. Questa differenza si mantiene consistente in tutte le successive osservazioni. Già alla prima osservazione post-trattamento a un mese (T1) il dolore decresce in maniera importante, diventando significativamente inferiore rispetto al gruppo di pazienti trattati conservativamente e mantenendosi tale fino all'ultima osservazione (T3). Inoltre, possiamo commentare come al primo controllo dopo un mese per il Gruppo 1 l'**NRS** sia irrisorio (T1: 2,07) e praticamente scomparso a tre mesi dal trattamento chirurgico (T2: 0,39).

Il Barthel score conferma i dati mostrati dall'**NRS**, prima del trattamento infatti il grado di autonomia medio risulta significativamente inferiore nel Gruppo 1 (media Barthel = 41,07) rispetto al Gruppo 2 (media Barthel = 63,75). Differenza che si riduce progressivamente dopo l'inizio del trattamento fino ad avere un'inversione del trend al T3 in favore dei pazienti operati: 91,25 per il Gruppo 1 e 89,22 nel Gruppo 2.

Per quanto riguarda i **dati di laboratorio**, sembra essere poco significativa nel tempo la leucocitosi, dimostrando una differenza statisticamente significativa solo al T0 con maggiore prevalenza nel Gruppo 2. Risultati diversi invece, sono emersi dall'analisi di PCR e VES, entrambe infatti, decrescono dal tempo T0 al tempo T2 per entrambi i gruppi, attestando una differenza statisticamente significativa a tre mesi (T2): Gruppo 1 media PCR = 0.499 mg/dl, media VES = 21,43 mm/h; Gruppo 2 media PCR = 1.316 mg/dl, VES = 36,78 mm/h. Il Gruppo 1 inoltre è stato l'unico a raggiungere una media al di sotto dei limiti soglia prefissati: PCR = 0,499 (v.normale <0.5 mg/dl) e VES = 21,43 (v.normale 20/30 mm/h).

Per quanto riguarda l'utilizzo dell'**imaging** (RM, TC) ci siamo soffermati sulle raccolte flogistiche che spesso accompagnano questa patologia. Abbiamo osservato come all'esordio (T0) ci fosse nel Gruppo 1 una netta prevalenza di pazienti (43%) che presentavano raccolte in entrambe le sedi analizzate (paravertebrale, endocanalare) rispetto al Gruppo 2 (9%). Mentre nel Gruppo 2 fosse più alta la prevalenza di raccolte esclusivamente paravertebrali (63%). L'evoluzione radiologica è stata diversa per i due gruppi, arrivando a 3 mesi (T2) dall'inizio del trattamento ad avere nel Gruppo 1: 3 pazienti (11%) con raccolte invariate, 14 pazienti (50%) con miglioramento radiologicamente evidente delle raccolte e 11 pazienti (39%) con scomparsa delle raccolte all'imaging; mentre nel Gruppo 2: 10 pazienti (31%) con raccolte invariate, 22 pazienti (69%) con miglioramento radiologicamente evidente delle raccolte e nessun paziente con scomparsa delle raccolte all'imaging. L'andamento verificato all'imaging riscontrato in questo studio e confermato dalla Letteratura ci permette di affermare che i pazienti trattati chirurgicamente hanno un tasso maggiore di miglioramento e guarigione radiologica delle raccolte infettive.

Altro fattore analizzato è stata la **degenza ospedaliera**, prima complessiva, poi analizzata per i soli pazienti ricoverati. Dalla nostra analisi non abbiamo riscontrato una differenza statisticamente significativa nel primo caso ( $p=0,796$ ), media degenza Gruppo 1: 18,32 gg; Gruppo 2: 20,38 gg, risultato viziato dal fatto che 13 pazienti (40%) del Gruppo 2 non hanno effettuato alcun ricovero ospedaliero. Analizzando invece la degenza dei soli pazienti ricoverati abbiamo constatato una differenza ai limiti della significatività ( $p=0,053$ ) con un'importante differenza nelle medie dei due gruppi,

Gruppo 1: 18,32 gg; Gruppo 2: 34,32 gg. Da questo studio si evince quindi che per i pazienti che necessitano di ricovero ospedaliero la degenza sia maggiore per i pazienti non sottoposti al trattamento chirurgico.

L'analisi è proseguita con la **durata della terapia antibiotica** ( $p=0,002$ ) e la **durata dell'ortesi** ( $p=0,003$ ) entrambe risultate significative. Questi ultimi due parametri hanno confermato una durata minore della terapia antibiotica e dell'utilizzo dell'ortesi per il Gruppo 1 ovvero quello trattato chirurgicamente. Infine, abbiamo analizzato il numero di livelli vertebrali coinvolti dal processo infettivo per evitare di avere analizzato campioni troppo eterogenei tra loro, non attestando alcuna differenza statisticamente significativa ( $p=0,352$ ).

A causa della prolungata e aggressiva terapia antibiotica, specialmente per i pazienti trattati conservativamente, riportiamo diversi casi di effetti collaterali o allergie, che oltre ad essere esperienze spiacevoli e debilitanti, determinano un allungamento dei tempi di recupero e rendono più complesso il processo di guarigione. Un discorso analogo può essere fatto per l'utilizzo dell'ortesi, importante strumento di prevenzione del dolore e dell'instabilità spinale inizialmente, ma che, se dismesso tardivamente, determina una progressiva atrofia dei muscoli para-spinali e una dipendenza psicologica con conseguente allungamento dei tempi di recupero funzionale. Al termine di questo studio 5 pazienti del Gruppo 2 non sono stati in grado di dismettere completamente il supporto ortesico.

Un'altra considerazione che ci sentiamo di riportare riguarda la deformità derivata da questo processo infettivo. Deformità considerata come: cuneizzazioni, erosione, riduzione dello spessore e protrusione discale, listesi, artrosi, riduzione di altezza e avvallamento delle limitanti somatiche, appianamento e inversione delle curvature fisiologiche ed infine crolli parziali. Abbiamo osservato almeno una di queste alterazioni in 23 pazienti (72%) del Gruppo 2 mentre solamente in 2 pazienti (7%) appartenenti al Gruppo 1. Non avendo tuttavia rispettato stringenti parametri di misurazione radiologici, in questo studio ci limitiamo a riportare una prevalenza di deformità radiologiche per il gruppo di pazienti sottoposti al trattamento conservativo esclusivo.

### 3 CONCLUSIONI

Le SD spontanee rappresentano una patologia di grande importanza e rilievo sia in ambito infettivologico che neurochirurgico. La sempre maggior incidenza e diffusione di questa patologia, le sequele e le invalidità ad essa frequentemente associate ci suggeriscono una maggiore attenzione e cura nel ricercare piani terapeutici sempre più accurati ed aggiornati, nonché una maggiore sensibilizzazione verso la prevenzione attraverso il controllo delle comorbidità e delle lesioni predisponenti.

Con il nostro studio abbiamo cercato di fare chiarezza sul trattamento di questa patologia, mettendo in luce i promettenti e precoci benefici associati al trattamento chirurgico in termini di outcome dei pazienti confrontati.

Il trattamento chirurgico, che negli anni è stato perfezionato diventando meno invasivo grazie alle tecniche percutanee e più sicuro grazie ai nuovi materiali a disposizione, si è dimostrato essenziale nel permettere una mobilitazione precoce dei pazienti trattati, determinando così un abbattimento dei costi farmacologici, di degenza e riabilitativi e garantendo un pronto recupero funzionale.

Da questa nostra esperienza preliminare emerge l'estrema importanza ed efficacia del trattamento chirurgico rispetto al solo trattamento conservativo in pazienti selezionati. In aggiunta, grazie alle nostre osservazioni, ci sentiamo di proporre un ampliamento delle indicazioni note, attraverso una valutazione sulla gestione del dolore e sul grado di autonomia, ovvero sulla compromissione funzionale da cui partono questi pazienti. Queste considerazioni cliniche possono permettere ad un numero maggiore di pazienti di accedere al trattamento chirurgico e di beneficiare di un precoce e considerevole miglioramento della qualità della vita.

Siamo tuttavia consci delle limitazioni presenti nel nostro studio, quali la natura retrospettiva, il numero limitato di pazienti e il breve follow-up, limitazioni che abbiamo l'obiettivo di superare estendendo lo studio nel tempo, nella numerosità e nella casistica nel prossimo futuro.

## 4 BIBLIOGRAFIA

- [1]. Gouliouris T, Aliyu SH, Brown NM. Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2010.
- [2]. Pola, E.; Taccari, F.; Autore, G.; Giovannenze, F.; Pambianco, V.; Cauda, R.; Maccauro, G.; Fantoni, M. Multidisciplinary management of pyogenic spondylodiscitis: Epidemiological and clinical features, prognostic factors and long-term outcomes in 207 patients. *Eur. Spine J.* 2018.
- [3]. Martin C. McHenry, Kirk A. Easley, Locker GA. Vertebral Osteomyelitis: Long- Term Outcome for 253 Patients from 7 Cleveland-Area Hospitals. 2002.
- [4]. Elie F. Berbari, Souha S. Kanj, Todd J. Kowalski, et al. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. 2015;
- [5]. M.A. Rosa, G. Maccauro. Osteomieliti. *Ortopedia e traumatologia. Manduzzi Editoriale.* 2015.
- [6]. Mader JT, Ortiz M, Calhoun JH. Update on the diagnosis and management of osteomyelitis. *Clin Podiatr Med Surg* 1996.
- [7]. Mader JT, Mohan D, Calhoun J. A Practical Guide to the Diagnosis and Management of Bone and Joint Infections. *Drugs* 1997.
- [8]. Donegan R, Sumpio B, Blume PA. Charcot foot and ankle with osteomyelitis. *Diabetic Foot & Ankle* 2013.
- [9]. Calhoun JH, Manring MM, Shirliff M. Osteomyelitis of the Long Bones. *Seminars in Plastic Surgery* 2009.
- [10]. DP L, FA W. Osteomyelitis. *Infectious Diseases in Clinical Practice* 2004.
- [11]. (SPILF) SdPIDLF. Recommandations pour la Pratique Clinique. Spondylodiscites infectieuses primitives, et secondaires à un geste intra-discal, sans mise en place de matériel. *Medecine et maladies infectieuses* 2007.
- [12]. Gouliouris, T.; Aliyu, S.H.; Brown, N.M. Spondylodiscitis: Update on diagnosis and management. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010.
- [13]. Nickerson, E.K.; Sinha, R. Vertebral osteomyelitis in adults: An update. *Br. Med. Bull.* 2016.
- [14]. Sans N, Faruch M, Lapegue F, Ponsot A, Chiavassa H, Railhac JJ. Infections of the spinal column--spondylodiscitis. *Diagnostic and interventional imaging* 2012.



- [15]. Zimmerli W. Vertebral Osteomyelitis. *New England Journal of Medicine* 2010.
- [16]. Herren, C., Jung, N., Pishnamaz, M., Breuninger, M., Siewe, J., Sobottke, R. Spondylodiscitis: Diagnosis and Treatment Options. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2017.
- [17]. Shikhare SN, Singh DR, Shimpi TR, Peh WC. Tuberculous osteomyelitis and spondylodiscitis. *Seminars in musculoskeletal radiology* 2011.
- [18]. Trecarichi EM, Di Meco E, Mazzotta V, Fantoni M. Tuberculous spondylodiscitis: epidemiology, clinical features, treatment, and outcome. *European review for medical and pharmacological sciences* 2012.
- [19]. Kapsalaki E, Gatselis N, Stefos A, et al. Spontaneous spondylodiscitis: presentation, risk factors, diagnosis, management, and outcome. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2009.
- [20]. Douchi M, Seng P, Menard A, et al. Changing trends in the epidemiology of vertebral osteomyelitis in Marseille, France. *New Microbes and New Infections* 2015.
- [21]. Fantoni M, Trecarichi EM, Rossi B, et al. Epidemiological and clinical features of pyogenic spondylodiscitis. *European review for medical and pharmacological sciences* 2012.
- [22]. Nolla JM, Ariza J, Gómez-Vaquero C, et al. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis in nondrug users. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2002.
- [23]. Sur A, Tsang K, Brown M, Tzerakis N. Management of adult spontaneous spondylodiscitis and its rising incidence. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2015.
- [24]. Dobson G, Cowie CJ, Holliman D. Epidural abscess with associated spondylodiscitis following prostatic biopsy. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2015.
- [25]. Brito LG, Giraudet G, Lucot JP, Cosson M. Spondylodiscitis after sacrocolpopexy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2015.
- [26]. Afshar M, Reilly RF. Spondylodiscitis in a patient on chronic hemodialysis. *Nature reviews Nephrology* 2011.
- [27]. Chuo CY, Fu YC, Lu YM, et al. Spinal infection in intravenous drug abusers. *Journal of spinal disorders & techniques* 2007.
- [28]. Garkowski A, Zajkowska A, Czupryna P, et al. Infectious spondylodiscitis - a

- case series analysis. *Advances in medical sciences* 2014.
- [29]. Mikhael MM, Bach HG, Huddleston PM, Maus TP, Berbari EF. Multilevel diskitis and vertebral osteomyelitis after diskography. *Orthopedics* 2009.
- [30]. Kapsalaki E, Gatselis N, Stefos A, et al. Spontaneous spondylodiscitis: presentation, risk factors, diagnosis, management, and outcome. *International Journal of Infectious Diseases* 2009.
- [31]. Watkins CEL, Bailey MA, Patel JV, Foster N, Milner P, Scott DJA. Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair Complicated by Spondylodiscitis *EJVES Extra* 2011.
- [32]. Fucs PM, Meves R, Yamada HH. Spinal infections in children: a review. *International orthopaedics* 2012.
- [33]. Ratcliffe J. Anatomic basis for the pathogenesis and radiologic features of vertebral osteomyelitis and its differentiation from childhood discitis. A microarteriographic investigation. *Acta Radiol Diagn* 1985;
- [34]. Gueulette E, Sana G, Libert F, Nisolle JF, Bodart E, Tuerlinckx D. [Spondylodiscitis in children: a review. A propos of two cases]. *Revue medicale de Liege* 2015.
- [35]. Bhavan KP, Kirmani N. Hematogenous vertebral osteomyelitis. *Missouri medicine* 2009.
- [36]. Zimmerli W. *New England Journal Medicine* 362:1022. 2010.
- [37]. Gerometta A, Bittan F, Rodriguez Olaverri JC. Postoperative spondilodiscitis. *International orthopaedics* 2012.
- [38]. McDermott H, Bolger C, Humphreys H. Postprocedural discitis of the vertebral spine: challenges in diagnosis, treatment and prevention. *The Journal of hospital infection* 2012.
- [39]. Fort NM, Aichmair A, Miller AO, Girardi FP. L5-S1 *Achromobacter xylosoxidans* infection secondary to oxygen-ozone therapy for the treatment of lumbosacral disc herniation: a case report and review of the literature. *Spine* 2014;
- [40]. A. Di martino, R. Papalia, E. Albo, L. Diaz, L. Denaro, V. Denaro. Infection after spinal surgery and procedures. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2019; 23(2 Suppl.): 173-178.
- [41]. W. Zimmerli. Osteomyelitis. *Harrison's principles of internal Medicine* 19<sup>th</sup>

Edition. Mc. GrawHill. 2015.

- [42]. Zou MX, Peng AB, Dai ZH, et al. Postoperative initial single fungal discitis progressively spreading to adjacent multiple segments after lumbar discectomy. *Clinical neurology and neurosurgery* 2015; 128: 101-6.
- [43]. Chen CH, Chen WL, Yen HC. *Candida albicans* lumbar spondylodiscitis in an intravenous drug user: a case report. *BMC research notes* 2013.
- [44]. E. Agrifoglio. *Tubercolosi osteoarticolare. Manuale di ortopedia e traumatologia.* Società editrice universo. 1993.
- [45]. E. Turgut Tali M, A. Yusuf Oner M, A. Murat Koc M. Pyogenic Spinal Infections. *Neuroimaging clinics of North America* 2015.
- [46]. S. G. Spinal infections. *Bone & Joint Journal* 2005.
- [47]. Skaf GS, Kanafani ZA, Araj GF, Kanj SS. Non-pyogenic infections of the spine. *International journal of antimicrobial agents* 2010.
- [48]. Dabrowska M, Drabarek T, Muraszko-Klaudiel A, Slawek J. A thoracic tuberculous spondylodiscitis after intravesical BCG immunotherapy of bladder cancer - Case report and literature review. *Neurologia i neurochirurgia polska* 2015.
- [49]. Skaf GS, Domloj NT, Fehlings MG, et al. Pyogenic spondylodiscitis: an overview. *Journal of infection and public health* 2010.
- [50]. Bo W, Longyi C, Jian T, et al. A pyogenic discitis at c3-c4 with associated ventral epidural abscess involving c1-c4 after intradiscal oxygen-ozone chemonucleolysis: a case report. *Spine* 2009.
- [51]. Friedmand DP, Hills JR. Cervical epidural spinal infection: MR imaging characteristics. *AJR American journal of roentgenology* 1994.
- [52]. Oktenoglu T, Sasani M, Cetin B, et al. Spontaneous pyogenic spinal epidural abscess. *Turkish neurosurgery* 2011.
- [53]. Carragee EJM, Kim DM, van der Vlugt TM, Vittum DB. The Clinical Use of Erythrocyte Sedimentation Rate in Pyogenic Vertebral Osteomyelitis. *Spine* 1997.
- [54]. Rath SAMD, Neff UMD, Schneider OMD, Richter H-PMD. Neurosurgical Management of Thoracic and Lumbar Vertebral Osteomyelitis and Discitis in Adults: A Review of 43 Consecutive Surgically Treated Patients. *Neurosurgery* 1996.
- [55]. Chaudhary SB, Vives MJ, Basra SK, Reiter MF. Postoperative spinal wound infections and postprocedural diskitis. *The journal of spinal cord medicine* 2007.

- [56]. Arbelaez A, Restrepo F, Castillo M. Spinal infections: clinical and imaging features. *Topics in magnetic resonance imaging: TMRI* 2014.
- [57]. Leone A, Dell'Atti C, Magarelli N, et al. Imaging of spondylodiscitis. *European review for medical and pharmacological sciences* 2012.
- [58]. Staffen W, Huemer M, Patt M, Dollenz M, Ladurner G. Spondylodiscitis: clinical and MRI findings. *Journal of neuroimaging: official journal of the American Society of Neuroimaging* 1998.
- [59]. Ritchie DA. Commentary on the MRI appearances of early osteomyelitis and discitis. *Clinical radiology* 2010.
- [60]. Dunbar JA, Sandoe JA, Rao AS, Crimmins DW, Baig W, Rankine JJ. The MRI appearances of early vertebral osteomyelitis and discitis. *Clinical radiology* 2010.
- [61]. Davison JM, Graham JA, Nieves NM, Yoest SM. PET-CT confirms the diagnosis of pyogenic spondylodiscitis complicated by psoas abscess. *BMJ case reports* 2013;
- [62]. Bertagna F, Pizzocaro C, Biasiotto G, Giubbini R, Werner T, Alavi A. (18)F-FDG-PET/CT findings in patients affected by spondylodiscitis. *Hellenic journal of nuclear medicine* 2010.
- [63]. Nakahara M, Ito M, Hattori N, et al. 18F-FDG-PET/CT better localizes active spinal infection than MRI for successful minimally invasive surgery. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden: 1987)* 2015.
- [64]. Palestro CJ. Radionuclide Imaging of Osteomyelitis. *Seminars in Nuclear Medicine* 2015.
- [65]. Friedman JA, Maher CO, Quast LM, McClelland RL, Ebersold MJ. Spontaneous disc space infections in adults. *Surgical neurology* 2002.
- [66]. Sapico FL, Montgomerie JZ. Vertebral osteomyelitis. *Infect Dis Clin North Am* 1990;
- [67]. Mark S. Greenberg. *Handbook of Neurosurgery*, fifth edition 2005;
- [68]. Grados F, Lescure FX, Senneville E, Flipo RM, Schmit JL, Fardellone P. Suggestions for managing pyogenic (non-tuberculous) discitis in adults. *Joint, bone, spine: revue du rhumatisme* 2007.
- [69]. Esposito S, Leone S, Bassetti M, et al. Italian Guidelines for the Diagnosis and Infectious Disease Management of Osteomyelitis and Prosthetic Joint Infections in

Adults. Infection 2009.

[70]. Rice DAK, Mendez-Vigo L. Daptomycin in bone and joint infections: a review of the literature. Archives of orthopaedic and trauma surgery 2009.

[71]. Dryden MS. Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical treatment. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2011.

[72]. Komatsu M., Takahata M., Sugawara M., et al. Penetration of linezolid into rabbit intervertebral discs and surrounding tissues. European Spine Journal 2010.

[73]. Sobottke R., Rollinghoff M., Zarghooni K., et al. Spondylodiscitis in the elderly patient: clinical mid-term results and quality of life. Archives of orthopaedic and trauma surgery 2010.

[74]. Mark S. Greenberg. Handbook of Neurosurgery, ninth edition 2019;

[75]. Herren C., Jung N., Pishnamaz M., Breuninger M., Siewe J., Sobottke R. Spondylodiscitis: Diagnosis and Treatment Options, A Systematic Review; Dtsch Arztebl Int 2017;

[76]. Andreas F. M., Vasilis I., Konstantinos T, Panayiotis M., Georgios N. P., Christos V., Efthymia G., Antonios P., Konstantinos C. S. When and how to operate on spondylodiscitis: a report of 13 patients; Eur J Orthop Surg Traumatol 2015.

[77]. Quinones-Hinojosa Jun P, Jacobs R, Rosenberg WS, Weinstein, PR. General principles in the medical and surgical management of spinal infections: a multidisciplinary approach. Neurosurg Focus 2004.

[78]. Guerado E., Cerva'n AM. Surgical treatment of spondylodiscitis. An update. Int Orthop 2012.

[79]. Hadjipavlou AG, Mader JT, Necessary JT, Muffoletto AJ. Hematogenous pyogenic spinal infections and their surgical management. Spine (Phila Pa 1976) 2000.

[80]. Hadjipavlou AG, Katonis PK, Gaitanis IN, Muffoletto AJ, Tzermiadianos MN, Crow W. Percutaneous transpedicular discectomy and drainage in pyogenic spondylodiscitis. Eur Spine 2004.

[81]. Yang SC, Fu TS, Chen LH, Niu CC, Lai PL, Chen WJ. Percutaneous endoscopic discectomy and drainage for infectious spondylitis. Int Orthop 3 2007.

[82]. Ito M, Abumi K, Kotani Y, Kadoya K, Minami A. Clinical outcome of posterolateral endoscopic surgery for pyogenic spondylodiscitis: results of 15 patients with serious comorbid conditions. Spine 3 2007.

- [83]. Lee BH, Lee HM, Kim TH, Kim HS, Moon ES, Park JO, Chong HS, Moon SH. Transpedicular curettage and drainage of infective lumbar spondylodiscitis: technique and clinical results. *Clin Orthop Surg* 4 2012.
- [84]. Mark S. Greenberg. *Handbook of Neurosurgery*, eighth edition 2018;
- [85]. Chen WH, Jiang LS, Dai LY. Surgical treatment of pyogenic vertebral osteomyelitis with spinal instrumentation. *Eur Spine J* 2007.
- [86]. Eismont FJ, Bohlman HH, Soni PL, Goldberg VM, Freehafer AA. Pyogenic and fungal vertebral osteomyelitis with paralysis. *J Bone Joint Surg Am* 1983.
- [87]. Rath SA, Neff U, Schneider O, Richter HP. Neurosurgical management of thoracic and lumbar vertebral osteomyelitis and discitis in adults: a review of 43 consecutive surgically treated patients. *Neurosurgery* 1996.
- [88]. Korovessis P, Petsinis G, Koureas G, Iliopoulos P, Zacharatos S. One-stage combined surgery with mesh cages for treatment of septic spondylitis. *Clin Orthop Relat Res* 2006.
- [89]. Fukuta S, Miyamoto K, Masuda T, Hosoe H, Kodama H, Nishimoto H, Sakaeda H, Shimizu K. Two-stage (posterior and anterior) surgical treatment using posterior spinal instrumentation for pyogenic and tuberculous spondylitis. *Spine (PhilaPa)* 1976) 2003.
- [90]. Collins I, Wilson-MacDonald J, Chami G, Burgoyne W, Vinayakam P, Berendt T, et al. The diagnosis and management of infection following instrumented spinal fusion. *Eur Spine J*. 2008;
- [91]. Weinstein MA, McCabe JP, Cammisa FP Jr. Postoperative spinal wound infection: a review of 2,391 consecutive index procedures. *J Spinal Disord*. 2000.
- [92]. Picada R, Winter RB, Lonstein JE, Denis F, Pinto MR, Smith MD, et al. Postoperative deep wound infection in adults after posterior lumbosacral spine fusion with instrumentation: incidence and management. *Spinal Disord*. 2000.
- [93]. Sapkas GS, Themistocleous GS, Mavrogenis AF, Benetos IS, Metaxas N, Papagelopoulos PJ. Stabilization of the lumbar spine using the dynamic neutralization system. *Orthopedics*. 2007.
- [94]. Christensen GD, Simpson WA, Beachey EH. Bacterial adhesion: mechanisms and physiological significance. In: Savage DC, Fletcher MM (Eds.). *Plenum, New York* 1985.

- [95]. Hegde V, Park HY, Dworsky E, Zoller SD, Xi W, Johansen DO, et al. The use of a novel antimicrobial implant coating in vivo to prevent spinal implant infection. *Spine (Phila Pa 1976)* 2020.
- [96]. Gordon O, Miller RJ, Thompson JM, Ordonez AA, Klunk MH, Dikeman DA, et al. Rabbit model of *Staphylococcus aureus* implant-associated spinal infection. *Dis Models Mech.* 2020.
- [97]. Gristina AG, Hobgood CD, Barth E. Biomaterial specificity, molecular mechanisms and clinical relevance of *S. epidermidis* and *S. aureus* infections in surgery. In: Pulverer G, Quie PG, Peters G (Eds.). *Pathogenesis and clinical significance of coagulase-negative staphylococci.* Fischer Verlag, Stuttgart 1987.
- [98]. 2. Vcelak J, Chomiak J, Toth L. Surgical treatment of lumbar spondylodiscitis: a comparison of two methods. *Int Orthop* 2014.
- [99]. Dimar JR, Carreon LY, Glassman SD, Campbell MJ, Hartman MJ, Johnson JR. Treatment of pyogenic vertebral osteomyelitis with anterior debridement and fusion followed by delayed posterior spinal fusion. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004.
- [100]. Fukuta S, Miyamoto K, Masuda T, et al. Two-stage (posterior and anterior) surgical treatment using posterior spinal instrumentation for pyogenic and tuberculous spondylitis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2003.
- [101]. Lin CP, Ma HL, Wang ST, Liu CL, Yu WK, Chang MC. Surgical results of long posterior fixation with short fusion in the treatment of pyogenic spondylodiscitis of the thoracic and lumbar spine: a retrospective study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012.
- [102]. Mohamed AS, Yoo J, Hart R, et al. Posterior fixation without debridement for vertebral body osteomyelitis and discitis. *Neurosurg Focus* 2014.
- [103]. Lee JS, Suh KT. Posterior lumbar interbody fusion with an autogenous iliac crest bone graft in the treatment of pyogenic spondylodiscitis. *J Bone Joint Surg Br* 2006.
- [104]. An KC, Kim JY, Kim TH, et al. Posterior lumbar interbody fusion using compressive bone graft with allograft and autograft in the pyogenic discitis. *Asian Spine J* 2012.
- [105]. Mauro D, Maurizio I, Davide N, Niccolo N, Alessandro DR, Lucia DS, Roberto C, Carmela V, Roberta B, Valentina L, Massimo S. Posterior Titanium Screw Fixation without Debridement of Infected Tissue for the Treatment of Thoracolumbar Spontaneous Pyogenic Spondylodiscitis. *Asian Spine J* 2016.

- [106]. Valappil SP, Pickup DM, Carroll DL, Hope CK, Pratten J, Newport RJ, et al. Effect of silver content on the structure and antibacterial activity of silver-doped phosphate-based glasses. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007.
- [107]. Markowska K, Grudniak AM, Wolska KI. Silver nanoparticles as an alternative strategy against bacterial biofilms. *Acta Biochim Pol.* 2013.
- [108]. Nair LS, Laurencin CT. Nanofibers and nanoparticles for orthopaedic surgery applications. *J Bone Joint Surg Am.* 2008.
- [109]. Galiano K, Pleifer C, Engelhardt K, Brössner G, Lackner P, Huck C, et al. Silver segregation and bacterial growth of intraventricular catheters impregnated with silver nanoparticles in cerebrospinal fluid drainages. *Neurol Res.* 2008.
- [110]. Guggenbichler JP, Böswald M, Lugauer S, Krall T. A new technology of microdispersed silver in polyurethane induces antimicrobial activity in central venous catheters. *Infection.* 1999.
- [111]. Kirk-Othmer. *Encyclopedia of chemical technology.* Fifth Edition. John Wiley & Sons, New Jersey 1983.
- [112]. Bosetti M, Massè A, Tobin E, Cannas M. Silver coated materials for external fixation devices: in vitro biocompatibility and genotoxicity. *Biomaterials.* 2002.
- [113]. Neely AN, Gardner J, Durkee P, Warden GD, Greenhalgh DG, Gallagher JJ, et al. Are topical antimicrobials effective against bacteria that are highly resistant to systemic antibiotics? *J Burn Care Res.* 2009.
- [114]. Furno F, Morley KS, Wong B, Sharp BL, Arnold PL, Howdle SM, et al. Silver nanoparticles and polymeric medical devices: a new approach to prevention of infection? *J Antimicrob Chemother.* 2004.
- [115]. Ma Y, Zhou T, Zhao C. Preparation of chitosan-nylon-6 blended membranes containing silver ions as antibacterial materials. *Carbohydr Res.* 2008.
- [116]. MacKeen PC, Person S, Warner SC, Snipes W, Stevens SE Jr. Silvercoated nylon fiber as an antibacterial agent. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987
- [117]. Massè A, Bruno A, Bosetti M, Biasibetti A, Cannas M, Gallinaro P. Prevention of pin track infection in external fixation with silver coated pins: clinical and microbiological results. *J Biomed Mater Res.* 2000.



- [118]. Hazer DB, Sakar M, Dere Y, Altinkanat G, Ziyal MI, Hazer B. Antimicrobial effect of polymer-based silver nanoparticle coated pedicle screws: Experimental research on biofilm inhibition in rabbits. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016.
- [119]. Izci Y, Secer H, Akay C, Gonul E. Initial experience with silverimpregnated polyurethane ventricular catheter for shunting of cerebrospinal fluid in patients with infected hydrocephalus. *Neurol Res*. 2009.
- [120]. Lam KS, Webb JK. Discitis. *Hospital medicine (London, England: 1998)* 2004
- [121]. Shiban, E.; Janssen, I.; Wostrack, M.; Krieg, S.M.; Ringel, F.; Meyer, B.; Stoffel, M. A retrospective study of 113 consecutive cases of surgically treated spondylodiscitis patients. A single-center experience. *Acta Neurochir*. 2014.
- [122]. Farah, K.; Peyriere, H.; Graillon, T.; Prost, S.; Dufour, H.; Blondel, B.; Fuentes, S. Minimally invasive posterior fixation and anterior debridement-fusion for thoracolumbar spondylodiscitis: A 40-case series and review of the literature. *Neurochirurgie* 2020
- [123]. Czigléczi, G.; Benk"o, Z.; Misik, F.; Banczerowski, P. Incidence, Morbidity, and Surgical Outcomes of Complex Spinal Inflammatory Syndromes in Adults. *World Neurosurg*. 2017.
- [124]. Homagk, L.; Homagk, N.; Klauss, J.R.; Roehl, K.; Hofmann, G.O.; Marmelstein, D. Spondylodiscitis severity code: Scoring system for the classification and treatment of non-specific spondylodiscitis. *Eur. Spine J*. 2016.
- [125]. Woertgen C, Rotherl RD, Englert C, Neumann C. Pyogenic spinal infections and outcome according to the 36-Item Short Form Health Survey. *Journal of Neurosurgery: Spine* 2006.
- [126]. Arsene AA, Iacob G, Alexandru VC. Postoperative lumbar spondylodiscitis. A systematic review. *Romanian Neurosurgery* 2021.
- [127]. Ghada W, Mohamed ARS, Ahmed MA, Mohamed HA. Spontaneous spondylodiscitis: review, incidence, management, and clinical outcome in 44 patients. *Neurosurg Focus* 2019.
- [128]. Mirza P, Barbara C, Vincent S, Benjamin V, Christopher N, Benjamin S. Neurosurgical Management and Outcome Parameters in 237 Patients with Spondylodiscitis. *Brain Sci*. 2021.

## 5 RINGRAZIAMENTI

Questo lavoro è stato l'emblema e il culmine del mio percorso come studente universitario, impegnativo, arduo, a tratti avvilente, ma allo stesso tempo formativo, stimolante e gratificante. Ringrazio tutto il reparto della Clinica di Neurochirurgia, in particolare il professor Maurizio Iacoangeli per la possibilità datami, i miei correlatori il dottor Alessandro Di Rienzo e il dottor Salvatore Veccia, la specializzanda infettivologa Ambra Di Fortunato e i miei strenui compagni di lavoro gli specializzandi neurochirurghi Alessio Iacoangeli e Mario Chiapponi per la grande disponibilità mostratami e la passione che mi hanno trasmesso per questo lavoro così vitale. Ringrazio ulteriormente tutte le persone che mi sono state accanto durante questo lungo percorso universitario tra cui la mia famiglia, senza il cui appoggio e supporto questo non sarebbe stato possibile.