

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale
in Medicina e Chirurgia

**IL TRATTAMENTO MEDICO CONSERVATIVO DELLE
INFEZIONI DELLE PROTESI DI SPALLA**

Relatore:
Prof. Andrea Giacometti

Tesi di Laurea di:
Pierluigi Amabili

Correlatore:
Dott. Salvatore Veccia

A.A. 2025/2026

SOMMARIO

INTRODUZIONE.....	4
LA PROTESI DI SPALLA.....	5
Indicazioni.....	5
Tipologie di protesi.....	6
Complicanze della chirurgia.....	7
La revisione delle protesi di spalla.....	8
Mobilizzazione o usura della protesi.....	8
Infezione.....	8
Instabilità protesica.....	9
Frattura periprotetica.....	10
ARTRITI SETTICHE DI SPALLA.....	11
Introduzione.....	11
Cenni storici.....	11
Premesse anatomiche.....	12
Adesione microbica.....	12
Patogeni ed epidemiologia microbica.....	13
Fattori di virulenza.....	13
INFEZIONI DELLE PROTESI DI SPALLA.....	15
Definizione e criteri diagnostici.....	15
Fattori di rischio.....	16
Fattori legati al paziente.....	16
Fattori legati al trattamento.....	17
Diagnosi.....	17
Microbiologia.....	17
Presentazione clinica.....	18
Diagnostica per immagini.....	18
Esami di laboratorio.....	19
Analisi del liquido sinoviale.....	19
Valutazione intraoperatoria.....	20
Prevenzione delle PJI.....	20
Opzioni di trattamento chirurgico.....	21
Irrigazione e sbrigliamento (DAIR).....	21
Revisione in una fase.....	22
Revisione in due fasi.....	22
Revisione in tre fasi.....	23
Spaziatore antibiotato definitivo.....	23
Terapia antibiotica.....	24
Effetti collaterali delle principali classi antibiotiche.....	24

IL BIOFILM.....	26
Struttura.....	26
Formazione del biofilm.....	27
Antibiotico-resistenza nel biofilm.....	28
Il biofilm stafilococcico.....	29
STUDIO CLINICO.....	30
Obiettivi.....	30
Introduzione.....	30
Pazienti e metodi.....	30
Risultati.....	32
Tabella riassuntiva dei pazienti.....	36
Discussione.....	36
Conclusioni.....	38
BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA.....	40

INTRODUZIONE

L'impianto di una protesi di spalla costituisce un intervento capace di restituire funzione e mobilità a un'articolazione gravemente compromessa, con un impatto considerevole sulla qualità della vita e sull'autonomia del paziente, oltre che sul suo benessere fisico e psicologico complessivo.

I risultati di questa chirurgia, tuttavia, non sono sempre esenti da complicanze: tra le più severe figura senza dubbio l'infezione periprotetica. Le infezioni di protesi articolare (Prosthetic Joint Infection, PJI) costituiscono un capitolo di studio di particolare interesse, poiché rappresentano un evento non infrequente capace di vanificare il beneficio ottenuto con l'intervento, generando notevole sofferenza fisica e disagio psicologico nel paziente. Si tratta peraltro di un ambito ancora relativamente poco esplorato in letteratura, complice la scarsa numerosità delle casistiche storicamente disponibili; un limite che è però destinato ad attenuarsi con il progressivo incremento del numero di interventi di artroprotesi eseguiti ogni anno.

Un tema che merita particolare approfondimento è rappresentato dalle strategie terapeutiche per la gestione di queste infezioni. Si tratta generalmente di percorsi di cura lunghi e faticosi, che il paziente si trova ad affrontare dopo essersi sottoposto all'intervento protesico nella speranza di un miglioramento della propria qualità di vita. Sovente il percorso terapeutico comporta la necessità di ulteriori interventi chirurgici, con periodi di immobilizzazione prolungata e i rischi ad essa correlati. Risulta interessante osservare come, in una parte di questi pazienti, la via chirurgica non rappresenti necessariamente la scelta più indicata, e come la sola terapia medica, per quanto talvolta guardata con scetticismo, possa costituire un'alternativa altrettanto valida e risolutiva. La letteratura scientifica su questo specifico argomento resta limitata, ma i dati già disponibili suggeriscono che un impiego efficace della terapia conservativa possa offrire benefici concreti, specialmente nei pazienti gravati da un rischio chirurgico elevato, permettendo loro di evitare procedure potenzialmente pericolose.

LA PROTESI DI SPALLA

I primi interventi di sostituzione protesica della spalla risalgono agli anni Cinquanta negli Stati Uniti, dove venivano impiegati principalmente per il trattamento delle fratture complesse. Attualmente, secondo i dati dell'Agenzia statunitense per la Ricerca e la Qualità in Sanità, negli Stati Uniti vengono eseguiti ogni anno circa 53.000 interventi di sostituzione protesica di spalla.

L'articolazione scapolo-omeroale è formata dall'incontro tra la testa dell'omero e la cavità glenoidea della scapola. Le superfici articolari sono rivestite di cartilagine, un tessuto liscio che protegge l'osso sottostante e ne facilita lo scorrimento reciproco, mentre la stabilità dell'insieme è garantita dall'azione coordinata dei muscoli e dei tendini periarticolari, in primis la cuffia dei rotatori. È proprio grazie a questa complessa cooperazione tra strutture ossee, capsulo-legamentose e muscolo-tendinee che la spalla può vantare l'escursione di movimento più ampia tra tutte le articolazioni del corpo umano.

L'intervento di artroprotesi consiste nella sostituzione delle componenti articolari danneggiate con elementi artificiali; a seconda dei casi si può optare per la sola sostituzione della testa omerale oppure per la sostituzione combinata di testa omerale e glena.

Indicazioni

Numerose condizioni patologiche possono causare dolore e disabilità tali da rendere necessaria una valutazione per la chirurgia sostitutiva, che va comunque presa in considerazione solo dopo il fallimento delle opzioni conservative e riabilitative. Tra le indicazioni principali si annoverano l'osteoartrosi gleno-omeroale, l'artrite reumatoide, la necrosi avascolare della testa omerale e gli esiti di fratture complesse.

In generale, i pazienti che traggono maggior beneficio dall'intervento presentano dolore severo che interferisce con le attività quotidiane, dolore da moderato a intenso durante il riposo notturno, una marcata riduzione dell'arco di movimento associata a debolezza, e un'assenza di risposta a trattamenti conservativi quali farmaci antinfiammatori, infiltrazioni di cortisone o fisioterapia.

Tipologie di protesi

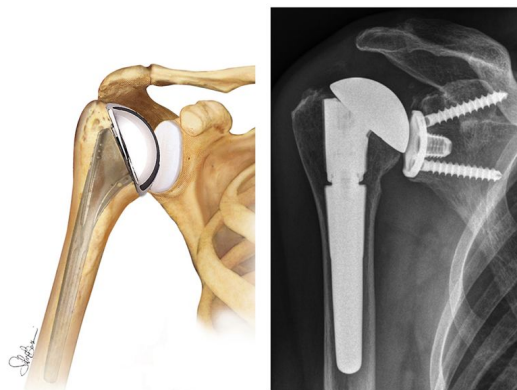


Figura 1 - Protesi totale anatomica di spalla: rappresentazione grafica e controllo radiografico

Esistono diverse tipologie di impianto protesico per la spalla, ciascuna con specifiche indicazioni cliniche.

La protesi totale anatomica prevede la sostituzione di entrambe le superfici articolari con componenti in metallo e polietilene, disponibili in diverse taglie, fissate all'osso con o senza l'ausilio di cemento.

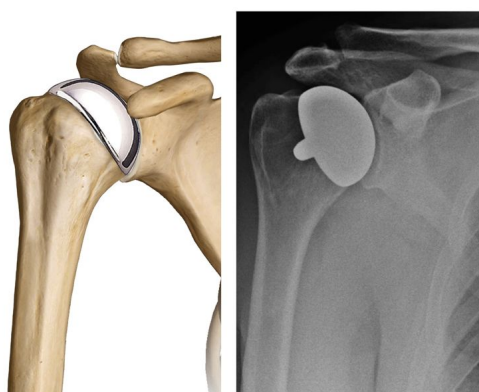


Figura 2 - Endoprotesi (protesi parziale) di spalla

L'endoprotesi, o protesi parziale, prevede la sola sostituzione della testa omerale mediante una componente metallica costituita da uno stelo su cui si adagia una semisfera, lasciando intatta la superficie glenoidea nativa. Questa soluzione può essere indicata quando la superficie articolare della glena è ancora integra, quando non vi sono fratture significative a carico del collo o della testa omerale, oppure in pazienti giovani e particolarmente attivi, nei quali si desidera evitare i rischi di usura e mobilizzazione tipici delle protesi totali convenzionali; la natura più conservativa dell'impianto parziale ne facilita peraltro un'eventuale conversione futura in protesi totale.

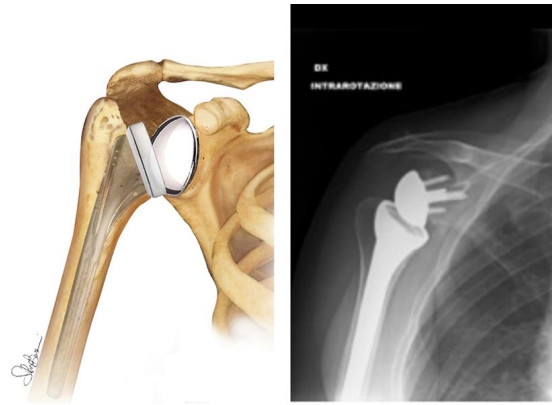


Figura 3 - Protesi inversa di spalla

La protesi inversa rappresenta un'ulteriore opzione, indicata principalmente in caso di grave lesione della cuffia dei rotatori con perdita di forza e di movimento, di artropatia severa, oppure come soluzione di salvataggio dopo il fallimento di una precedente protesi anatomica. In questo tipo di impianto la conformazione articolare viene invertita rispetto all'anatomia nativa: una componente semisferica metallica viene fissata sulla glena, mentre una superficie concava sostituisce la testa omerale, permettendo al muscolo deltoide di sostituire funzionalmente una cuffia dei rotatori non più competente.

Complicanze della chirurgia

Nonostante i costanti miglioramenti nei materiali, nel design degli impianti e nelle tecniche chirurgiche, le componenti protesiche possono andare incontro a usura, mobilizzazione o dislocazione, con conseguente necessità di un intervento chirurgico di revisione. Il tasso complessivo di complicanze dopo protesi totale di spalla si attesta tra il 6 e il 7%, mentre le complicanze più severe, come l'infezione, interessano meno del 2% dei pazienti.

- Lussazione articolare: interessa circa il 5% delle protesi inverse e l'1% degli altri tipi di impianto, con fuoriuscita della testa protesica dalla cavità glenoidea.
- Infezione (1-2%): può coinvolgere i tessuti molli periprotetici o l'osso stesso, manifestandosi sia durante la degenza post-operatoria sia a distanza di anni dall'intervento. Le forme superficiali vengono generalmente gestite con terapia antibiotica, mentre le forme profonde possono richiedere ulteriori interventi chirurgici fino alla rimozione della protesi.
- Usura delle componenti (0,9%) e mobilizzazione asettica, più frequente a carico della componente glenoidea (12,4%) rispetto a quella omerale (0,2%).

- Lesioni neurologiche periarticolari (0,4%), che tendono spesso a risolversi progressivamente nel tempo con recupero, anche completo, di forza e sensibilità.
- Rottura della cuffia dei rotatori, con incidenza variabile dall'1,3% al 7,8% a seconda delle casistiche.
- Fratture periprotetiche (circa 1%) e, più raramente, lesioni del muscolo deltoide (0,04%).

La revisione delle protesi di spalla

Secondo i dati del Registro Italiano ArtoProtesi (RIAP), nel solo 2019 sono stati eseguiti in Italia circa 1.200 interventi di protesizzazione della spalla. Sebbene la maggioranza degli impianti mostri una sopravvivenza prolungata nel tempo (oltre 10 anni nel 90% dei casi e oltre 20 anni nell'80%), una quota di essi può andare incontro a fallimento, rendendo necessaria una seconda procedura chirurgica volta a rimuovere e sostituire, parzialmente o totalmente, i componenti dell'impianto originario. Questa procedura, definita revisione protesica, risulta generalmente più complessa e impegnativa rispetto all'intervento primario, richiedendo una pianificazione preoperatoria più accurata e, sovente, componenti protesiche dedicate in grado di compensare il deficit osseo o dei tessuti molli circostanti.

Le principali indicazioni alla revisione sono:

Mobilizzazione o usura della protesi

Le componenti protesiche possono essere fissate mediante cementazione oppure posizionate a diretto contatto con l'osso (tecnica "press fit"), lasciando che sia l'osso stesso a crescere sulla loro superficie. In alcuni casi tale osteointegrazione risulta insufficiente, oppure nel tempo le componenti possono mobilizzarsi in seguito a traumi o rimodellamento osseo, generando dolore significativo.

Infezione

L'infezione rappresenta una possibile complicanza di qualunque intervento chirurgico, inclusa l'artroprotesi di spalla. Il trattamento di prima linea è generalmente rappresentato dalla terapia antibiotica conservativa, che tuttavia può risultare insufficiente e richiedere un intervento di revisione, eseguibile secondo due modalità principali: la pulizia chirurgica con lavaggio abbondante dell'articolazione e sostituzione dei soli componenti modulari (inserto glenoideo e testa omerale), mantenendo in sede le componenti fissate all'osso, seguita da un ciclo di terapia

antibiotica; oppure, nelle forme croniche, la rimozione completa dell'impianto, eseguita in uno o più frequentemente in due tempi chirurgici distinti. In quest'ultimo caso, dopo la rimozione della protesi infetta viene posizionato uno spaziatore in cemento antibiotato, mantenuto in sede per alcune settimane durante le quali il paziente riceve terapia antibiotica sistemica; una volta ottenuta l'eradicazione dell'infezione, si procede a un secondo intervento per la rimozione dello spaziatore e l'impianto della nuova protesi definitiva. In linea generale, la rimozione completa dell'impianto aumenta le probabilità di eradicazione dell'infezione, a fronte tuttavia di un recupero funzionale più lungo.

Instabilità protesica

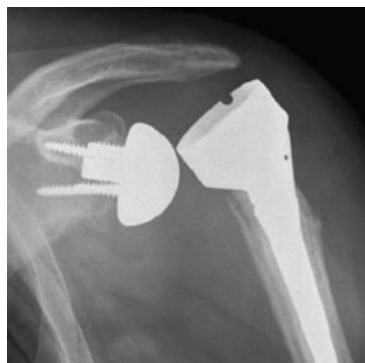


Figura 4 - Controllo radiografico di lussazione di protesi inversa di spalla

Un trauma o determinate posizioni articolari possono causare la fuoriuscita della testa protesica dalla glena, con conseguente lussazione. Il trattamento iniziale prevede manovre di riduzione in anestesia; in caso di episodi recidivanti, tuttavia, si rende necessario un intervento di revisione volto a modificare il posizionamento delle componenti o a impiantare una protesi con maggiore stabilità intrinseca.

Frattura periprotetica



Figura 5 - Frattura periprotetica di spalla

La decisione di procedere a un intervento di revisione in caso di frattura periprotetica dipende da diversi fattori, tra cui l'eventuale mobilizzazione delle componenti, la sede della frattura e la quantità e qualità del patrimonio osseo residuo; nei rari casi in cui risultino coinvolte anche le componenti metalliche, l'intervento di revisione risulta sempre indicato.

ARTRITI SETTICHE DI SPALLA

Introduzione

Le artriti settiche a carico dell'articolazione della spalla rappresentano circa il 14% di tutti i casi di artrite settica. I meccanismi patogenetici alla base di queste infezioni sono sovrapponibili a quelli descritti per qualunque altra articolazione, e possono essere ricondotti a quattro principali vie di propagazione: la diffusione ematogena spontanea attraverso la rete vascolare della membrana sinoviale, l'estensione per contiguità da un focolaio osteomielitico adiacente o da un'infezione dei tessuti molli, la penetrazione diretta a seguito di un trauma con o senza ritenzione di corpi estranei, oppure la via iatrogena conseguente a una procedura chirurgica, con o senza impianto di materiale di sintesi.

Le cause più comuni di infezione articolare restano la batteriemia spontanea, il trauma e l'intervento chirurgico; ciò nonostante, l'infezione della spalla non rappresenta un evento comune, grazie all'azione dei normali meccanismi di difesa immunitaria, a un supporto vascolare regionale efficiente e all'impiego diffuso della profilassi antibiotica perioperatoria. Tra i fattori che aumentano la suscettibilità a queste infezioni figurano l'immunodeficienza, l'artrite reumatoide, il diabete mellito, la tossicodipendenza e le condizioni di immunosoppressione, comprese le vasculopatie, l'infezione da HIV e le patologie ematologiche o neoplastiche.

Cenni storici

Le fondamenta della moderna batteriologia si devono al lavoro di alcuni ricercatori attivi tra la fine dell'Ottocento e l'inizio del Novecento, tra cui Louis Pasteur, Joseph Lister e Robert Koch. Fu Lister, in particolare, a documentare per primo come l'introduzione sistematica delle tecniche di antisepsi determinasse una drastica riduzione dell'incidenza di infezioni chirurgiche, empiemi ed erisipela. Solo negli anni Trenta del Novecento, tuttavia, venne scoperta la prima terapia antibiotica specifica, quando il microbiologo tedesco Gerhard Domagk dimostrò come i sulfamidici fossero in grado di proteggere modelli murini dall'inoculazione di dosi letali di stafilococco emolitico, aprendo la strada al loro impiego clinico su larga scala.

Premesse anatomiche

La vascolarizzazione della capsula articolare gleno-omeroale origina dall'anastomosi tra i rami dell'arteria soprascapolare e sottoscapolare con le arterie circonflesse anteriore e posteriore dell'omero, da cui si dipartono le arteriole che, attraversando la capsula, costituiscono la rete sinoviale intra-articolare. In corrispondenza della cosiddetta zona di transizione, dove questa rete si riflette sulla cartilagine articolare, le arteriole descrivono un angolo acuto che può rallentare il flusso ematico locale, rappresentando un potenziale sito di attecchimento per i microrganismi patogeni; è tuttavia più probabile che il processo infettivo sia favorito principalmente da meccanismi di interazione recettore-specifica tra il microrganismo e gli antigeni di superficie cellulare, piuttosto che dai soli cambiamenti emodinamici locali.

Un ulteriore elemento anatomico rilevante è rappresentato dalla comunicazione tra lo spazio articolare, la capsula e il sistema delle borse periarticolari: anteriormente la capsula comunica con la borsa sottoscapolare, posteriormente con quella del sottospinato, mentre una terza via di comunicazione si trova nel punto in cui il capo lungo del bicipite entra nell'articolazione. Inoculi accidentali o iatrogeni in corrispondenza di questi siti costituiscono potenziali porte di ingresso per i batteri. L'articolazione stessa, peraltro, rappresenta un vero e proprio spazio morto anatomico, capace di trasformarsi in un ascesso chiuso e in un terreno di coltura favorevole per i microrganismi: in questo ambiente avascolare e povero di cellule, i meccanismi di difesa dell'ospite risultano meno efficaci, e le cellule sinoviali, pur dotate di una modesta capacità fagocitica, non svolgono un'azione antibatterica realmente efficace. Le artriti settiche della spalla coinvolgono nella grande maggioranza dei casi l'articolazione gleno-omeroale propriamente detta, interessando solo occasionalmente le articolazioni sterno-clavicolare e acromion-claveare, più tipicamente in popolazioni particolari come i tossicodipendenti per via endovenosa o dopo infiltrazioni steroidee locali.

Adesione microbica

La patogenesi delle infezioni osteoarticolari è strettamente legata alla capacità dei microrganismi di colonizzare preferenzialmente substrati inerti, ossia superfici prive di cellule vitali, come le superfici articolari danneggiate o il tessuto osseo devitalizzato, che risultano prive dei normali meccanismi protettivi rappresentati dalla desquamazione fisiologica e dallo strato polisaccaridico prodotto dalle cellule superficiali vitali. L'adesione batterica a tali superfici è mediata sia da specifici recettori proteici batterici sia da una sostanza esopolisaccaridica extracapsulare, all'interno della quale i microrganismi si aggregano e si

moltiplicano; questo stesso meccanismo di adesione spiega l'aumentata suscettibilità alle infezioni in presenza di un corpo estraneo articolare, come una componente protesica. Le infezioni sviluppatesi su un corpo estraneo risultano peraltro particolarmente resistenti sia ai meccanismi di difesa dell'ospite sia al trattamento medico, e tendono a persistere fino alla rimozione del materiale infetto: rientrano in questa categoria i biomateriali impiantati, i mezzi di sintesi, i dispositivi di monitoraggio o infusione, oltre a eventuali frammenti ossei o tessuti devitalizzati residui.

Patogeni ed epidemiologia microbica

I principali microrganismi responsabili di artrite settica e osteomielite della spalla, elencati in ordine di frequenza, comprendono tra i batteri lo *Staphylococcus aureus*, lo *Staphylococcus epidermidis*, lo *Streptococcus* di gruppo B, l'*Escherichia coli*, la *Pseudomonas aeruginosa*, l'*Haemophilus influenzae* tipo B, la *Neisseria gonorrhoeae*, il *Mycobacterium tuberculosis*, la *Salmonella* e il *Pneumococcus*; tra i miceti figurano invece *Actinomyces*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Candida albicans* e *Sporothrix schenckii*. Lo *Streptococcus* di gruppo B, lo *S. aureus* e l'*H. influenzae* tipo B risultano i principali responsabili delle infezioni in epoca neonatale, mentre lo *S. aureus* rimane il germe più comunemente coinvolto nell'infezione articolare dell'adulto, grazie alla sua ubiquità come patogeno tessutale, alla spiccata invasività e tossicità, oltre alla presenza di specifici recettori per collagene, fibronectina, fibrinogeno e laminina. Lo *S. epidermidis*, di contro, risulta il germe più frequentemente coinvolto quando la superficie del biomateriale impiantato è costituita da materiale polimerico. Studi condotti sulle osteomieliti croniche dell'adulto indicano inoltre come le infezioni polimicrobiche rappresentino oltre due terzi dei casi complessivi, con *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas*, *Enterococcus*, *Streptococcus* e *Proteus* tra i germi più comunemente isolati.

Fattori di virulenza

Numerosi sono i fattori di virulenza coinvolti nella patogenesi dell'infezione articolare: tra questi le adesine, prodotte tipicamente da germi Gram-positivi come lo *S. aureus*, che permettono l'ancoraggio dei batteri ai tessuti articolari; le endotossine (lipopolisaccaride) tipiche dei germi Gram-negativi; i frammenti di parete cellulare; le esotossine prodotte dai germi Gram-positivi; e infine gli immunocomplessi formati dall'interazione tra antigeni batterici e anticorpi dell'ospite, che amplificano ulteriormente la risposta infiammatoria locale. I granulociti polimorfonucleati migrano nello spazio articolare fagocitando i patogeni; l'autolisi di questi stessi granulociti, conseguente alla fagocitosi, comporta il rilascio di enzimi

lisosomiali che danneggiano la sinovia, i legamenti e la cartilagine articolare, rendendo i granulociti stessi al contempo il principale meccanismo di difesa dell'ospite e una concausa del danno articolare nell'artrite batterica acuta. Nelle forme croniche, la membrana sinoviale può inoltre proliferare formando un panno sinoviale capace di erodere progressivamente la cartilagine e l'osso subcondrale.

INFEZIONI DELLE PROTESI DI SPALLA

L'incidenza dell'infezione periprotetica dopo artroplastica inversa di spalla (Reverse Shoulder Arthroplasty, RSA) è riportata in letteratura tra il 3 e il 4%, con un range complessivo che va dallo 0,5% al 6,7% a seconda delle casistiche. Un'analisi del 2018 condotta su 4.063 complicanze di artroplastica di spalla segnalate alla Food and Drug Administration statunitense ha evidenziato come l'infezione rappresentasse il 13,8% di tutte le complicanze registrate dopo RSA, seconda solamente all'instabilità/lussazione, responsabile del 32% dei casi. A differenza di quanto avviene per anca e ginocchio, per le quali esistono linee guida di gestione ben consolidate, la gestione delle infezioni periprotetiche di spalla rimane un ambito meno standardizzato.

Definizione e criteri diagnostici

Nel 2011 la Musculoskeletal Infection Society (MSIS) ha proposto una serie di criteri diagnostici per le PJI di anca e ginocchio, successivamente aggiornati nel 2013 e nel 2018. Tuttavia, poiché le infezioni protesiche di spalla sono frequentemente sostenute da microrganismi a bassa virulenza come il *Cutibacterium acnes*, tali criteri non risultano pienamente applicabili anche a questa sede anatomica. Per tale motivo, l'International Consensus Meeting (ICM) sulle infezioni muscoloscheletriche del 2018 ha elaborato linee guida specifiche per la diagnosi e la gestione delle PJI di spalla, articolate in quattro categorie diagnostiche: infezione certa, probabile, possibile e improbabile.

Un'infezione viene classificata come certa in presenza di almeno uno dei seguenti criteri maggiori: la presenza di una fistola tra la cute e la protesi, il riscontro di pus intra-articolare, oppure due colture positive per lo stesso microrganismo virulento (ad esempio *S. aureus*), distinguendo quest'ultimo dagli organismi a bassa virulenza quali *C. acnes* e gli stafilococchi coagulasi-negativi. Oltre a questi criteri maggiori, l'ICM ha definito anche una serie di criteri minori (Tabella 1), il cui punteggio complessivo permette di classificare l'infezione come probabile (6 o più criteri minori con organismo identificato), possibile (6 o più criteri minori senza organismo identificato, oppure una singola coltura positiva per organismo virulento con meno di 6 criteri minori, oppure due colture positive per organismo a bassa virulenza con meno di 6 criteri minori) o improbabile (meno di 6 criteri minori con colture negative, o singola coltura positiva per un organismo a bassa virulenza verosimilmente commensale, in assenza di segni clinici significativi) (Tabella 2).

Tabella 1 - Criteri minori ICM 2018 per la definizione di PJI di spalla, con relativo punteggio

Criterio	Punteggio
Drenaggio della ferita	4
Singola coltura tissutale positiva per un organismo virulento	3
Singola coltura tissutale positiva per un organismo a bassa virulenza	1
Seconda coltura tissutale positiva per l'organismo a bassa virulenza	3
Allentamento omerale	3
Sezione congelata positiva (≥ 5 neutrofili in >5 campi ad alta potenza)	3
Coltura dell'aspirato preoperatorio positiva	3
Globuli bianchi sinoviali >300 cellule/ μ L oltre le 6 settimane dall'intervento	2
VES >30 mm/h	2
PCR >10 mg/L	2
Elevata alfa-defensina sinoviale	2
Liquido sinoviale torbido	2
Neutrofili sinoviali $>80\%$	2

Tabella 2 - Categorie diagnostiche di PJI di spalla secondo ICM 2018

Categoria	Definizione
Infezione certa	Presenza di una fistola tra la superficie cutanea e la protesi, oppure presenza di pus intra-articolare, oppure due colture positive per un microrganismo virulento
Infezione probabile	Presenza di 6 o più criteri minori CON un organismo identificato
Infezione possibile	Presenza di 6 o più criteri minori SENZA un organismo identificato, oppure meno di 6 criteri minori con una singola coltura positiva per un organismo virulento, oppure meno di 6 criteri minori con 2 colture positive per un organismo a bassa virulenza
Infezione improbabile	Presenza di meno di 6 criteri minori con colture negative, oppure di una sola coltura positiva per un organismo a bassa virulenza

Fattori di rischio

Fattori legati al paziente

Diversi studi identificano il sesso maschile e la giovane età come fattori di rischio significativi per l'infezione dopo artroplastica di spalla, verosimilmente in relazione a una maggiore concentrazione di *C. acnes* riscontrata in sede periarticolare nei soggetti maschi più giovani. Il diabete mellito, di per sé, non sembra costituire un fattore di rischio indipendente per la PJI di spalla, sebbene un'emoglobina glicata superiore a 8 mg/dL sia stata associata a un aumento del rischio di complicanze della ferita chirurgica. Il ruolo dell'indice di massa corporea resta controverso, con studi meno recenti che suggeriscono un aumento del rischio per valori superiori a 40 kg/m², non confermato in lavori più aggiornati. Tra gli altri fattori di rischio riconosciuti figurano il fumo, l'epatite C, l'infezione da HIV, il morbo di Parkinson, l'emodialisi cronica e l'artrite reumatoide, quest'ultima anche in relazione al concomitante utilizzo di terapia corticosteroidica.

Fattori legati al trattamento

Un pregresso intervento chirurgico sulla stessa spalla aumenta il rischio di sviluppare una successiva PJI, così come un'infiltrazione di steroidi eseguita nei tre mesi precedenti l'intervento protesico, che raddoppia il rischio rispetto alla popolazione generale; tale rischio si annulla se l'infiltrazione viene eseguita a distanza superiore ai tre mesi dall'intervento. Anche la tecnica chirurgica influisce sul rischio infettivo: la protesi inversa (RSA) risulta associata a un rischio maggiore rispetto alla protesi totale anatomica (TSA), verosimilmente per la maggiore età media e il maggior carico di comorbidità dei pazienti candidati a RSA, oltre che per il maggiore spazio morto teorico conseguente alla frequente assenza di una cuffia dei rotatori funzionale, che può favorire la formazione di ematomi e la conseguente colonizzazione batterica. Anche l'impiego dell'artroplastica come trattamento di frattura prossimale dell'omero comporta un rischio di PJI da 3 a 4 volte superiore rispetto ad altre indicazioni chirurgiche, mentre le trasfusioni perioperatorie di sangue e la terapia anticoagulante postoperatoria sono state associate a un incremento del rischio infettivo.

Diagnosi

Microbiologia

Il germe più frequentemente isolato nelle infezioni periprotetiche di spalla è il *Cutibacterium acnes* (già noto come *Propionibacterium acnes*), un batterio Gram-positivo anaerobio, componente della normale flora cutanea, particolarmente concentrato a livello delle ghiandole sebacee dei follicoli piliferi del torace e del dorso. Si tratta di un germe a crescita lenta, la cui identificazione colturale richiede tempi di incubazione prolungati, fino a 14 giorni in ambiente anaerobico. Pur essendo meno virulento di germi come lo *S. aureus*, e dando quindi luogo a presentazioni cliniche più sfumate, il *C. acnes* possiede una spiccata capacità di organizzarsi in biofilm periprotetico, complicandone sia il riconoscimento sia l'eradicazione; la sua presenza è peraltro descritta anche nei tessuti profondi di pazienti sottoposti a protesi di spalla primaria senza alcuna storia di pregressa chirurgia, rendendo talvolta arduo stabilire se il suo isolamento rifletta un ruolo patogeno o una semplice contaminazione/colonizzazione commensale. Una revisione sistematica del 2016 condotta da Nelson e collaboratori ha stimato un coinvolgimento del *C. acnes* nel 38,9% di tutte le PJI di spalla, seguito da *S. aureus* (14,8%) e *S. epidermidis* (14,5%).

Presentazione clinica



Figura 6 - Tragitto fistoloso dopo artroplastica di spalla

Il quadro clinico dell'infezione periprotetica di spalla è estremamente variabile: accanto ai classici segni dell'infezione acuta (eritema, tumefazione, calore locale) e a manifestazioni sistemiche come febbre, brividi ed eventuale sepsi conclamata, tipiche soprattutto delle infezioni sostenute da germi più virulenti come lo *S. aureus*, esiste una presentazione più subdola e indolente, caratterizzata da dolore, rigidità o limitazione funzionale spesso privi di febbre, che può rappresentare l'unico segno di allarme. Un tragitto fistoloso cutaneo, per quanto patognomonico, si osserva solo in una minoranza dei casi; fino al 10% delle infezioni, inoltre, può decorrere in modo completamente asintomatico.

Diagnostica per immagini

Le radiografie standard costituiscono l'indagine di imaging di prima scelta, permettendo di valutare segni indiretti quali mobilizzazione dell'impianto, neoapposizione ossea, osteolisi o lussazione protesica, che assumono valore diagnostico solo se correlati a un quadro clinico coerente. La tomografia computerizzata offre una maggiore sensibilità nella valutazione del posizionamento dell'impianto e del patrimonio osseo residuo in vista di un'eventuale revisione, risultando utile anche per identificare eventuali raccolte periprotetiche; quando già la radiografia standard suggerisce un quadro di mobilizzazione settica, la TC viene spesso rimandata al momento successivo all'espanto, per ridurre gli artefatti da metallo e meglio valutare il patrimonio osseo residuo. La risonanza magnetica ha un'utilità limitata a causa degli artefatti generati dalle componenti metalliche, mentre tecniche come la PET/TC o la

scintigrafia con leucociti marcati, pur teoricamente interessanti, non sono attualmente raccomandate nella pratica clinica di routine per la limitata sensibilità e specificità dimostrata.

Esami di laboratorio

Il sospetto clinico o radiologico di PJI va confermato con una serie di esami laboratoristici, in primis la conta leucocitaria sierica e gli indici di flogosi (VES, PCR); questi ultimi, tuttavia, mostrano una sensibilità e specificità non ottimali, poiché valori nella norma non escludono in alcun modo un'infezione, specie se a basso grado, mentre circa il 25-30% dei pazienti sottoposti a chirurgia protesica per cause non infettive presenta valori già elevati prima dell'intervento. Per tale motivo, l'impiego più corretto di questi indici è nel monitoraggio del follow-up successivo a una diagnosi già stabilita, piuttosto che come strumento diagnostico isolato.

Analisi del liquido sinoviale



Figura 7 - Campioni di liquido sinoviale: aspetto fisiologico, torbido e francamente settico

L'artrocentesi con analisi del liquido sinoviale rappresenta un cardine dell'iter diagnostico, gravato tuttavia da una frequente impossibilità di ottenere materiale sufficiente (punctio sicca) e da una sensibilità/specificità dei test disponibili non sempre adeguata a confermare o escludere con certezza la diagnosi. I principali parametri da valutare comprendono l'aspetto macroscopico del liquido (torbidità legata alla presenza di leucociti), la conta dei globuli bianchi sinoviali (patologica se superiore a 3.000 cellule/ μ L) e la percentuale di neutrofili (patologica se superiore all'80%), oltre a biomarcatori più specifici come l'alfa-defensina, peptide antimicrobico rilasciato dai neutrofili attivati, dotato di una sensibilità diagnostica per

la PJI di spalla nell'ordine del 75% e una specificità del 96% secondo alcune casistiche, nettamente inferiore rispetto al 97% di sensibilità riportato per anca e ginocchio. Altri marcatori utili includono l'interleuchina 6 e l'esterasi leucocitaria.

Valutazione intraoperatoria

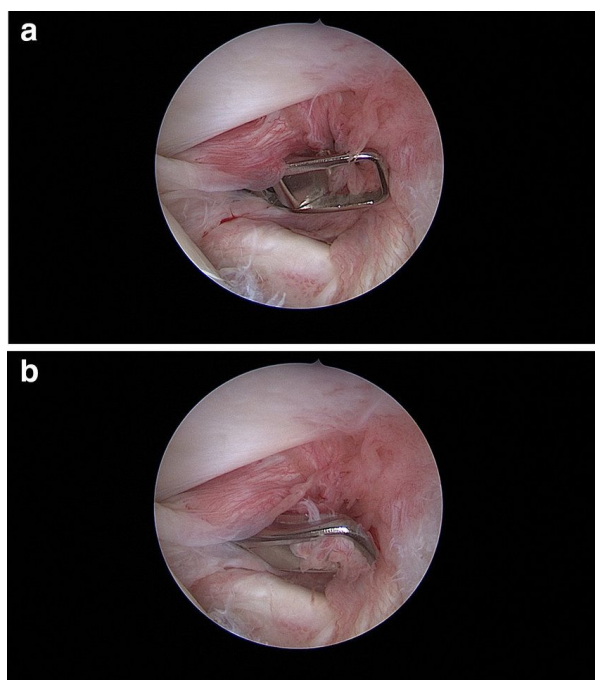


Figura 8 - Prelievo biotico artroscopico per esame colturale

Data la sensibilità non ottimale dei biomarcatori sul liquido sinoviale, il prelievo di campioni tissutali prima o durante l'intervento di revisione risulta fondamentale: la biopsia tissutale o il tampone intraoperatorio, associati a coltura prolungata, restano tuttora il gold standard diagnostico per la conferma microbiologica della PJI di spalla.

Prevenzione delle PJI

La riduzione del rischio infettivo si basa su una combinazione di misure perioperatorie: la garanzia di sterilità del campo operatorio e della strumentazione, l'impiego di flussi d'aria laminare in sala operatoria, l'utilizzo di teli sterili adesivi (steri-drape) per evitare il contatto diretto tra strumenti e cute, un'accurata disinfezione cutanea preoperatoria e la somministrazione di una profilassi antibiotica mirata contro i germi più frequentemente coinvolti. Per la disinfezione cutanea trova ampio impiego la clorexidina, efficace nel ridurre la carica batterica complessiva pur non incidendo significativamente sulla presenza di *C. acnes*, mentre il perossido di idrogeno al 3% e il perossido di benzoile al 5%, applicati localmente, si sono dimostrati più efficaci proprio nei confronti di quest'ultimo; sebbene le linee guida ICM

del 2018 non si esprimano formalmente a favore o contro tali trattamenti topici, essi rappresentano comunque un'opzione a basso costo e basso rischio.

La cefazolina rappresenta l'antibiotico di scelta per la profilassi perioperatoria nei pazienti non allergici ai beta-lattamici, somministrata alla dose di 2 g endovena (3 g nei pazienti di peso superiore a 120 kg) circa 30-60 minuti prima dell'incisione chirurgica; in caso di allergia severa ai beta-lattamici, le alternative di scelta sono rappresentate da vancomicina o clindamicina, mentre nei portatori noti di MRSA si raccomanda l'associazione di vancomicina e cefazolina. Le linee guida ICM 2018 non ritengono necessaria una profilassi antibiotica postoperatoria prolungata oltre le 24 ore, qualora venga comunque somministrata. Strategie aggiuntive, come l'irrigazione intraoperatoria con iodio-povidone diluito o l'applicazione topica di polvere di vancomicina nella ferita, pur non ancora validate specificamente per la chirurgia di spalla, hanno mostrato risultati incoraggianti in altri distretti ortopedici, come dimostrato per l'anca e il ginocchio da Iorio e collaboratori, che hanno riportato una riduzione del 27,8% del tasso di PJI con questo approccio combinato.

Opzioni di trattamento chirurgico

Una volta posta diagnosi di infezione periprotetica, la strategia terapeutica può basarsi sulla sola terapia medica oppure prevedere l'associazione con un trattamento chirurgico, le cui principali opzioni comprendono l'irrigazione e sbrigliamento senza sostituzione delle componenti modulari, la revisione in una fase, la revisione in due fasi e, più raramente, il trattamento definitivo con spaziatore antibiotato permanente.

Irrigazione e sbrigliamento (DAIR)

La revisione sistematica ICM 2018, basata su 4 studi per un totale di 38 spalle trattate con irrigazione e sbrigliamento senza rimozione della protesi, ha riportato un tasso di successo, inteso come eradicazione dell'infezione senza recidiva, di appena il 50%. Il tasso di complicanze generali di questa procedura (15%) risulta tuttavia inferiore rispetto a quello della revisione in una fase (20%) o in due fasi (36%), rendendo questa opzione preferibile nei pazienti fragili, nei quali un intervento più aggressivo comporterebbe un rischio perioperatorio eccessivo.

Revisione in una fase

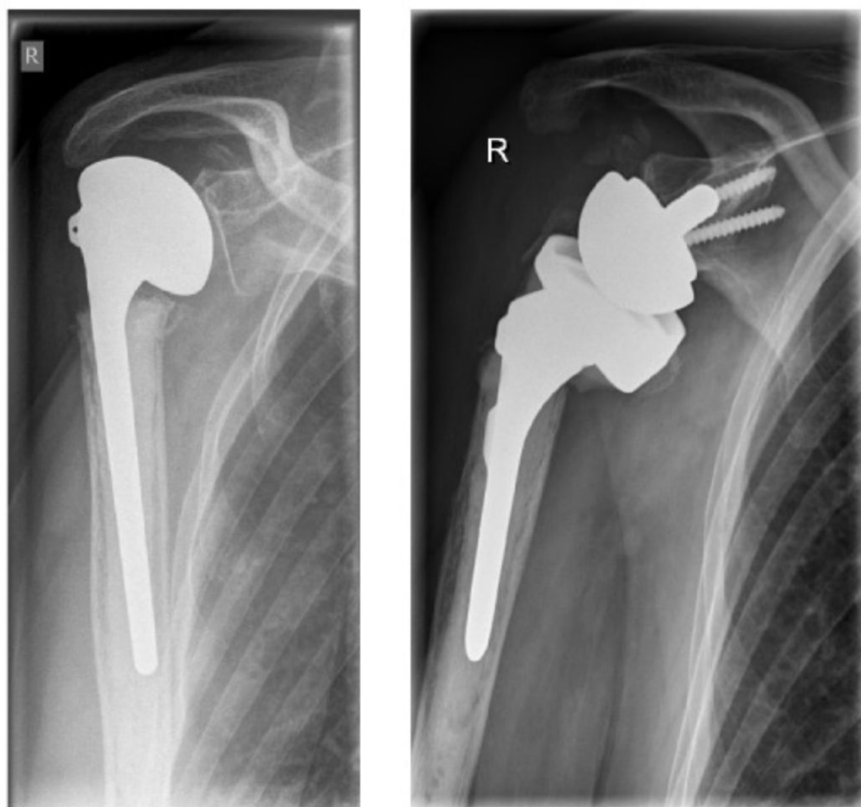


Figura 9 - Controlli radiografici pre e post revisione protesica in un tempo

Questa strategia prevede l'irrigazione e lo sbrigliamento con ampia asportazione del tessuto infetto e la sostituzione completa delle componenti protesiche nel corso dello stesso intervento chirurgico, associata a terapia antibiotica mirata sulla base dell'antibiogramma preoperatorio o intraoperatorio.

Revisione in due fasi

La revisione in due fasi prevede la rimozione completa dell'impianto originario e il posizionamento di uno spaziatore antibiotato, mantenuto in sede per un periodo variabile tra le 2 e le 3 settimane, durante il quale il paziente riceve terapia antibiotica sistemica per via endovenosa; una volta ottenuta la normalizzazione degli indici clinici e laboratoristici, si procede al secondo tempo chirurgico, con rimozione dello spaziatore e impianto della protesi definitiva.

Sebbene la revisione in due fasi rappresenti lo standard di cura consolidato per le PJI di anca e ginocchio, ed è generalmente considerata l'approccio più affidabile anche per la spalla, una metanalisi del 2020 di Aïm e collaboratori ha evidenziato tassi di reinfezione pari al 7% dopo

revisione in una fase contro il 21% dopo revisione in due fasi, con tassi di complicanze generali rispettivamente del 17% e del 33%; risultati sostanzialmente concordanti sono stati riportati anche dalla revisione della letteratura ICM 2018. Va tuttavia sottolineato come questi dati non tengano adeguatamente conto della durata e della cronicità dell'infezione: è verosimile che i casi più complessi e cronici, gravati da un rischio intrinsecamente maggiore di recidiva, vengano preferenzialmente indirizzati verso un approccio in due fasi, introducendo un possibile bias di selezione a sfavore di quest'ultima tecnica. La revisione in una sola fase rappresenta quindi un'opzione promettente, sebbene manchino ancora studi in grado di identificare con certezza i fattori predittivi di successo che ne giustifichino una preferenza sistematica rispetto alla tecnica in due fasi.

Revisione in tre fasi

Tseng e collaboratori hanno descritto un protocollo alternativo articolato in tre fasi distinte: la prima prevede l'espianto dei componenti, l'irrigazione, lo sbrigliamento, il posizionamento di uno spaziatore antibiotato e un ciclo di antibiotico terapia endovenosa di 6 settimane; la seconda fase consiste in un periodo di sospensione della terapia antibiotica di 4 settimane, seguito da una biopsia chirurgica di conferma; qualora le colture risultino negative per almeno 14 giorni, si procede alla terza fase con rimozione dello spaziatore e impianto delle componenti definitive, mentre in caso di positività colturale persistente si ripete un ulteriore ciclo di sbrigliamento, sostituzione dello spaziatore e terapia antibiotica prima di procedere alla revisione definitiva.

Spaziatore antibiotato definitivo

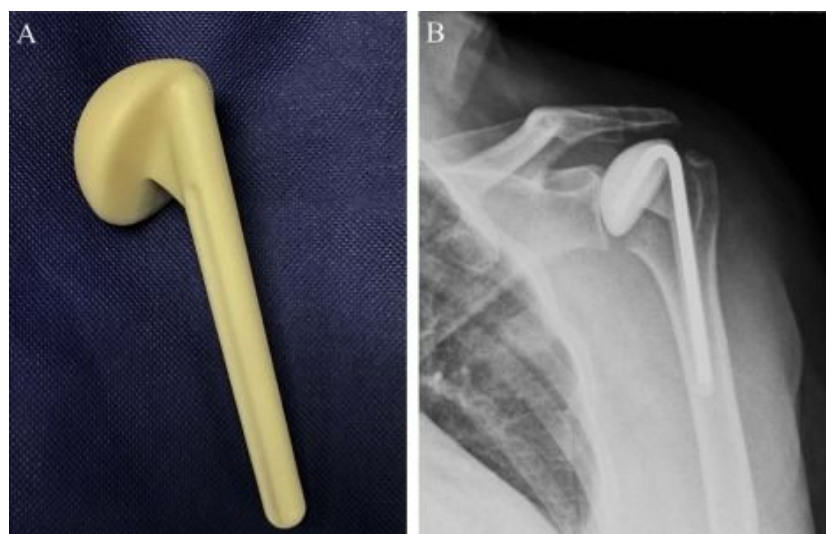


Figura 10 - Spaziatore antibiotato di spalla e relativo controllo radiografico

Un'ultima opzione terapeutica, descritta da Pellegrini e collaboratori, consiste nel mantenimento permanente dello spaziatore antibiotato senza successivo reimpianto protesico: pur in assenza di infezioni ricorrenti e con un miglioramento della sintomatologia dolorosa, l'escursione articolare residua rimane generalmente limitata, rendendo questa soluzione più indicata per pazienti anziani a basse richieste funzionali, non candidabili o non disponibili a un ulteriore intervento chirurgico. Va peraltro segnalato come anche gli spaziatori antibiotati non siano esenti da complicanze: McFarland e collaboratori riportano un tasso di complicanze del 25%, comprendenti erosione glenoidea, erosione della diafisi omerale, frattura o rotazione dello spaziatore stesso e fratture periprotetiche dell'omero.

Terapia antibiotica

Le linee guida ICM 2018 raccomandano, ove possibile, l'impiego di una terapia antibiotica mirata sulla base dell'antibiogramma, successivamente all'isolamento del patogeno responsabile, poiché tale approccio garantisce una maggiore probabilità di efficacia clinica e riduce il rischio di sviluppo di nuove resistenze; è inoltre prassi consolidata preferire, anche in assenza di resistenze dimostrate, l'impiego di associazioni di più molecole antibiotiche piuttosto che la monoterapia. Nell'attesa dell'isolamento colturale, o in sua assenza, si ricorre invece a una terapia empirica, la cui scelta tiene conto principalmente della probabilità che l'infezione sia sostenuta da un ceppo meticillino-resistente (MRSA), circostanza che ne aumenta significativamente la gravità clinica.

Effetti collaterali delle principali classi antibiotiche

I beta-lattamici sono generalmente ben tollerati, sebbene possano raramente causare reazioni allergiche anche severe; gli effetti indesiderati più comuni restano quelli gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea), fino, nei casi più gravi, alla colite pseudomembranosa.

I fluorochinoloni causano effetti collaterali gastrointestinali in circa il 5% dei pazienti trattati (nausea, vomito, diarrea, anoressia); più raramente si osservano alterazioni ematologiche come anemia e leucopenia, tendinopatie anche con rottura del tendine achilleo, ipertransaminasemia, cefalea, disturbi del sonno e vertigini.

Le tetracicline condividono un profilo di tollerabilità gastrointestinale simile, potendo causare, nei casi più severi, colite pseudomembranosa da *Clostridium difficile*; il loro effetto antianabolico può inoltre aggravare condizioni di iperuricemia, in particolare nei pazienti con funzionalità renale compromessa.

La rifampicina espone al rischio, seppur raro, di epatotossicità, più frequente in associazione con isoniazide; sono comuni disturbi gastrointestinali (pirosi, nausea, vomito, diarrea), mentre risultano meno frequenti le reazioni ematologiche o neurologiche centrali. È importante informare il paziente circa la caratteristica colorazione rossastra di urine, saliva, sudore e lacrime indotta dal farmaco, oltre al possibile rischio, seppur raro, di reazioni allergiche e insufficienza renale da ipersensibilità.

I glicopeptidi possono determinare reazioni allergiche non infrequenti, oltre a ipertransaminasemia e disturbi gastrointestinali.

Gli ossazolidinoni (linezolid) si associano più comunemente a disturbi gastrointestinali (diarrea, vomito, stipsi), cefalea, astenia e alterazioni del gusto; possono inoltre favorire vulvovaginiti e stomatiti da candida per alterazione della flora microbica fisiologica, mentre un impiego prolungato espone al rischio di tossicità pancreatica, epatica ed ematologica (anemia, piastrinopenia).

IL BIOFILM

Struttura

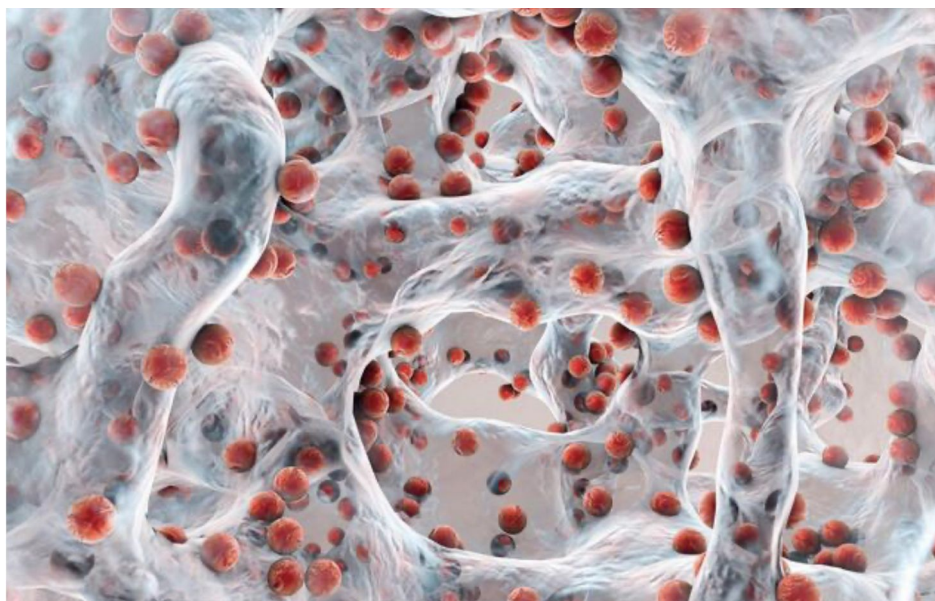


Figura 11 - Ricostruzione tridimensionale di un biofilm batterico

Il biofilm è un'entità biologica estremamente complessa, capace di svilupparsi su superfici sia biotiche che abiotiche, come cateteri, protesi valvolari cardiache od ortopediche, ed è costituito da comunità microbiche immerse in una matrice polimerica extracellulare (Extracellular Polymeric Substance, EPS) che ne rappresenta, dal punto di vista volumetrico, la componente predominante, arrivando a costituire dal 50 al 90% del volume complessivo del biofilm stesso. La EPS è composta principalmente da polisaccaridi, la cui natura chimica varia a seconda del microrganismo coinvolto: neutri in alcune specie, polianionici (come l'acido D-glucuronico) nei batteri Gram-negativi, dove tale carica anionica consente il legame con cationi bivalenti quali calcio e magnesio, generando legami crociati che rinforzano la coesione strutturale del biofilm; nei batteri Gram-positivi, al contrario, la EPS assume prevalentemente natura cationica. Un'ulteriore proprietà biochimica rilevante è la marcata capacità della EPS di trattenere acqua tramite legami idrogeno, prevenendo così la disidratazione del biofilm; la composizione dei polisaccaridi ne condiziona inoltre le proprietà fisiche complessive, come rigidità e solubilità.

La EPS, prodotta dagli stessi microrganismi che compongono il biofilm, non costituisce una struttura statica, ma mostra al contrario una notevole variabilità spaziale e temporale, in parte legata alla presenza di canali d'acqua che veicolano ossigeno e nutrienti alle cellule più interne. Al suo interno possono trovarsi anche altre componenti, quali proteine, acidi nucleici, detriti

cellulari, globuli rossi o piastrine, in relazione al microambiente specifico in cui il biofilm si sviluppa. Le cellule batteriche stesse possono presentarsi in due differenti stati funzionali, planctonico (libero, fluttuante nella matrice) o sessile (aggregato e adeso alla superficie), tra i quali è possibile una transizione dinamica in relazione alle condizioni ambientali. Numerose specie microbiche, sia Gram-positive che Gram-negative, oltre ad alcuni miceti, sono in grado di organizzarsi in biofilm, che può essere monomicrobico oppure polimicrobico; in quest'ultimo caso le interazioni tra le diverse specie possono variare da forme di competizione per le risorse nutritive fino a sofisticati meccanismi di cooperazione reciproca.

Formazione del biofilm

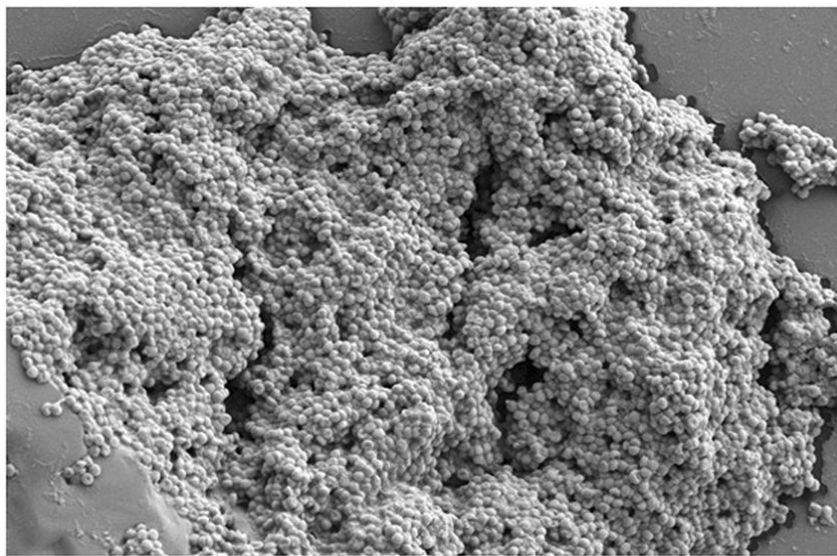


Figura 12 - Immagine al microscopio elettronico a scansione di un biofilm batterico in fase di maturazione

Il processo di formazione del biofilm si articola classicamente in quattro-cinque fasi successive. Nella fase di attecchimento iniziale, i primi batteri planctonici colonizzatori aderiscono alla superficie attraverso interazioni chimico-fisiche relativamente deboli, come le forze di Van der Waals, favorite anche dal legame tra proteine della matrice extracellulare dell'ospite (fibrinogeno, fibronectina, vitronectina, collagene) e specifiche strutture di adesione batterica (fimbrie, pili, flagelli); questi batteri pionieri facilitano poi l'adesione secondaria di altre specie, che possono ancorarsi direttamente ai colonizzatori iniziali anche quando prive della capacità di legarsi autonomamente al substrato.

Nella fase di attecchimento irreversibile, che può manifestarsi già pochi minuti dopo l'adesione iniziale, si attivano nei batteri colonizzatori specifici pattern genetici responsabili della produzione di polisaccaridi (come l'adesina polisaccaridica intercellulare di *S. aureus*) e di proteine che consolidano l'adesione reciproca tra i batteri e con la superficie, dando avvio alla

formazione delle prime microcolonie. Con la successiva fase di maturazione, il biofilm si accresce progressivamente in forma e dimensioni, in un processo relativamente lento regolato principalmente dalla disponibilità di nutrienti e dal meccanismo del quorum sensing; spessore e morfologia finale dipendono sia dalle specie microbiche coinvolte sia dalle caratteristiche del substrato. Infine, nella fase di dispersione, i batteri possono abbandonare il biofilm singolarmente (seeding) o in gruppi (detaching), oppure l'intero biofilm può disperdersi lungo la superficie, contribuendo alla diffusione dell'infezione a distanza.

Antibiotico-resistenza nel biofilm

Una delle caratteristiche cliniche più rilevanti del biofilm è la marcata resistenza agli antibiotici che esso conferisce ai microrganismi che lo compongono, con valori di concentrazione minima inibente (MIC) fino a 1000 volte superiori rispetto alla stessa specie in forma planctonica libera. Tale fenomeno riconosce meccanismi multipli e in parte specifici del biofilm, distinti dai classici meccanismi di resistenza intrinseca (produzione di enzimi degradativi, efflusso attivo, modificazione del bersaglio molecolare).

Un primo meccanismo è rappresentato dal ritardo di diffusione dell'antibiotico attraverso la matrice polisaccaridica, che può interagire chimicamente con il farmaco o legarlo tramite i propri gruppi anionici, con un'entità dell'effetto estremamente variabile a seconda della combinazione specifica tra antibiotico e biofilm; questo effetto barriera, tuttavia, tende ad attenuarsi progressivamente una volta che la matrice risulta satura, suggerendo un ruolo protettivo prevalentemente nella fase iniziale del trattamento. Un secondo meccanismo coinvolge le cosiddette cellule "persistenti", una sottopopolazione reversibile caratterizzata da un metabolismo quiescente con crescita minima o assente, che le rende scarsamente sensibili alla maggior parte degli antibiotici, i cui bersagli molecolari sono tipicamente legati ai processi di crescita e divisione cellulare attiva; tali cellule, sopravvivendo al trattamento, costituiscono un serbatoio capace di ripopolare il biofilm e determinare recidiva e cronicizzazione dell'infezione.

Ulteriori meccanismi di resistenza comprendono le risposte adattative allo stress nutrizionale ("starvation-induced response") e al danno genomico ("risposta SOS"), il ruolo del glucano nel sequestro delle molecole antibiotiche, la funzione strutturale e di regolazione genica del DNA extracellulare, e un'aumentata frequenza di mutazioni e trasferimento genico orizzontale all'interno del biofilm, che ne favorisce lo sviluppo di resistenze multiple.

Il biofilm stafilococcico

Lo *Staphylococcus aureus*, germe Gram-positivo ubiquitario e commensale delle mucose nasali fino al 60% della popolazione generale, pur non causando abitualmente malattia in condizioni di colonizzazione semplice, può dar luogo a infezioni severe qualora la barriera cutanea o mucosa venga danneggiata, complice anche la sua marcata tendenza alla cronicizzazione e allo sviluppo di resistenze antibiotiche. Lo stafilococco è in grado di produrre un biofilm organizzato in un glicocalice, sia a partire da tessuti od osso devitalizzato, sia su dispositivi medici impiantati, la cui superficie viene rapidamente rivestita dalle proteine dell'ospite, fornendo un eccellente substrato di ancoraggio batterico.

Dal punto di vista molecolare, la componente solida del glicocalice è costituita principalmente da acidi teicoici e da proteine sia stafilococciche che dell'ospite, in primis la fibrina derivata dalla conversione del fibrinogeno; un ruolo centrale è inoltre svolto dall'antigene polisaccaridico intercellulare (PIA), sintetizzato a partire dai geni del locus *ica* (*icaR* regolatorio e *icaADBC* biosintetico), la cui espressione è regolata da meccanismi trascrizionali complessi e da fattori ambientali quali glucosio, etanolo, osmolarità, temperatura, tensione di ossigeno ed esposizione ad alcuni antibiotici come la tetraciclina. Studi più recenti hanno tuttavia ridimensionato il ruolo universale del PIA, essendo stati descritti sia ceppi di *S. epidermidis* PIA-negativi sia ceppi MRSA in cui la formazione del biofilm risulta indipendente dal locus *ica*, suggerendo l'esistenza di meccanismi di sviluppo del biofilm differenti tra ceppi meticillino-resistenti e meticillino-sensibili.

Ulteriori sistemi di regolazione coinvolti nella formazione e nel distacco del biofilm stafilococcico comprendono il sistema Agr di quorum sensing, che ne modula il passaggio dalla fase di colonizzazione a quella di disseminazione, e il sistema Target of RAP (TRAP), che tramite la coppia di peptidi RAP/RIP regola rispettivamente la crescita e l'inibizione del biofilm stesso. La comprensione di questi complessi meccanismi molecolari riveste un ruolo cruciale nello sviluppo di future strategie terapeutiche mirate a potenziare l'efficacia della terapia antibiotica nei confronti del biofilm, tra cui l'impiego di anticorpi anti-PIA, di enzimi in grado di degradare il PIA stesso (come la dispersina B) o di peptidi inibitori del quorum sensing come il RIP, capaci in teoria di rendere il biofilm più vulnerabile e più facilmente eradicabile con la terapia convenzionale.

STUDIO CLINICO

Obiettivi

Scopo del presente studio è descrivere le caratteristiche cliniche, microbiologiche e terapeutiche dei pazienti affetti da infezione periprotetica di spalla (PJI) gestiti con terapia antibiotica conservativa presso la SOD Clinica di Malattie Infettive dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche, valutandone l'esito terapeutico secondo criteri predefiniti. Obiettivi secondari dello studio sono l'identificazione delle caratteristiche del paziente maggiormente associate a un esito favorevole e la valutazione dell'efficacia dei principali antibiotici impiegati.

Introduzione

Il trattamento delle infezioni periprotetiche di spalla mira, quando possibile, a eradicare l'infezione preservando la funzionalità dell'impianto. Nella pratica clinica, tuttavia, esistono situazioni in cui la gestione chirurgica standard, per motivi legati alle condizioni generali del paziente, all'età avanzata, alle comorbidità o alla stessa volontà del paziente, non risulta praticabile o preferibile. In questi casi, la terapia antibiotica conservativa, condotta senza rimozione della componente protesica oppure proseguita anche nell'eventualità di una rimozione resasi necessaria per il fallimento della sola terapia medica, rappresenta un'opzione terapeutica da considerare attentamente, il cui razionale, efficacia e limiti sono oggetto della presente analisi.

Pazienti e metodi

Si tratta di uno studio retrospettivo osservazionale condotto sulla casistica di pazienti con infezione periprotetica di spalla afferiti alla SOD Clinica di Malattie Infettive dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche nel periodo gennaio 2017 - settembre 2026, gestiti con terapia antibiotica conservativa.

Criteri di inclusione:

- diagnosi di PJI di spalla secondo i criteri ICM 2018;
- trattamento con terapia antibiotica conservativa, con protesi mantenuta in sede per la durata dell'osservazione oppure rimossa nel corso del follow-up in seguito a fallimento della sola terapia medica;

- disponibilità di almeno una visita di follow-up successiva all'inizio della terapia antibiotica.

Criteri di esclusione:

- pazienti giunti all'osservazione della Clinica con protesi già rimossa, in assenza quindi di un periodo di trattamento conservativo osservabile;
- pazienti persi al follow-up dopo la sola visita diagnostica, senza controlli successivi a distanza congrua di tempo;
- infezioni di articolazione nativa, osteomieliti o infezioni di mezzi di sintesi non associate a una componente protesica articolare;
- infezioni di protesi di sedi diverse dalla spalla.

Le PJI sono state classificate, in base al tempo di insorgenza dei sintomi rispetto all'impianto protesico (o all'ultima revisione dello stesso), come precoci (comparsa dei sintomi entro 3 mesi dall'intervento), ritardate (tra 3 mesi e 2 anni) o tardive (oltre 2 anni).

Il “Successo terapeutico” è stato definito come assenza di segni clinici e laboratoristici di infezione persistente all'ultimo controllo disponibile. Il “Fallimento terapeutico” è stato definito dalla persistenza di segni o sintomi clinici, da indici di flogosi non normalizzati, oppure dalla necessità di rimozione chirurgica della protesi per infezione non controllata dalla sola terapia medica. È stata inoltre introdotta una terza categoria, definita “Successo parziale”, per i pazienti che presentavano una discordanza tra il quadro clinico e quello laboratoristico (ad esempio persistenza di un lieve segno locale in presenza di indici di flogosi normalizzati, o viceversa un indice di flogosi non normalizzato verosimilmente attribuibile a una causa diversa dall'infezione periprotetica), oppure per i pazienti ancora in terapia ma con un andamento clinico-laboratoristico in progressivo e costante miglioramento al momento dell'ultimo controllo disponibile.

Per ciascun paziente sono state raccolte le variabili demografiche (età, sesso), il tipo di infezione secondo la classificazione temporale sopra descritta, l'eventuale patogeno isolato, la durata del follow-up, gli antibiotici utilizzati, le comorbidità rilevanti e gli eventuali effetti collaterali della terapia riportati dal paziente.

La casistica analizzata comprende complessivamente 42 pazienti.

Risultati

Sono stati complessivamente analizzati 42 pazienti, con un'età media di 75.3 anni (range 54-90 anni). La popolazione è risultata composta da 21 uomini e 21 donne.

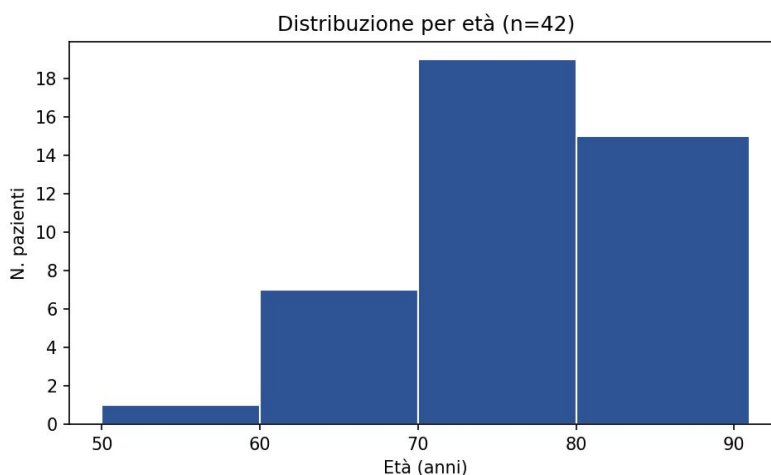


Grafico 1 - Distribuzione per età dei pazienti

In base alla classificazione temporale, le infezioni precoci hanno rappresentato il 38.1% dei casi (n=16), le ritardate il 33.3% (n=14) e le tardive il 28.6% (n=12).

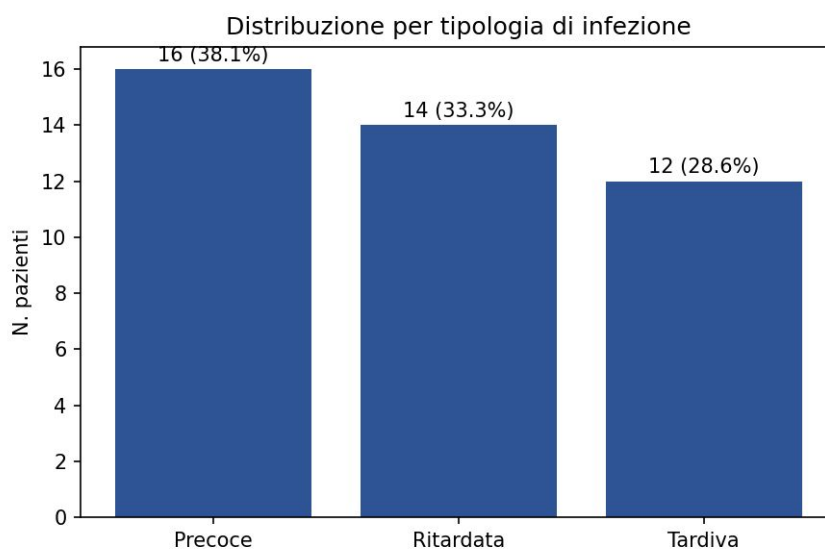


Grafico 2 - Distribuzione dei pazienti per tipologia di infezione

Gli stafilococchi sono risultati i patogeni più frequentemente isolati (21 casi), in particolare al primo posto è risultato *Staphylococcus epidermidis* (n=10), seguito da *Staphylococcus aureus* (n=7) e *Staphylococcus hominis* (n=4). In 15 pazienti (35.7%) non è stato possibile isolare alcun patogeno, nonostante ripetuti tentativi colturali in diversi casi, a conferma della nota difficoltà diagnostica microbiologica delle infezioni periprotetiche di spalla, spesso sostenute

da germi a lenta crescita o presenti a basso carico batterico. Tra i patogeni isolati meno comuni si segnalano *Bacillus pumilus*, *Enterobacter hormaechei* ed *Enterococcus faecalis*, oltre a *Escherichia coli*, *Streptococcus gallolyticus*, *Granulicatella adiacens* e *Staphylococcus haemolyticus*.

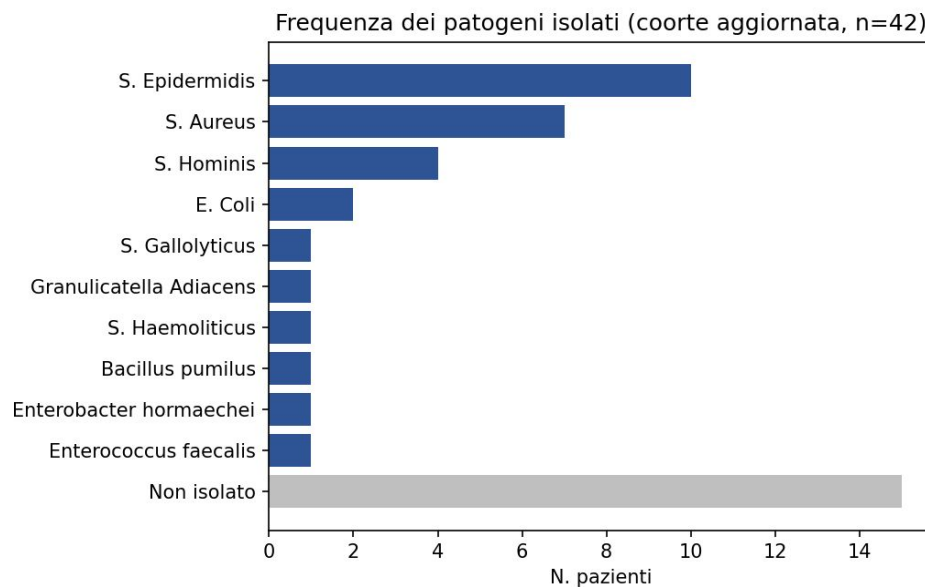


Grafico 3 - Frequenza dei patogeni isolati

Il successo terapeutico globale (successo completo) è stato osservato in 18 pazienti su 42 (42.9%); un ulteriore 6 pazienti (14.3%) hanno mostrato un successo parziale, con discordanza tra quadro clinico e laboratoristico oppure un andamento in costante miglioramento non ancora consolidato; nei restanti 18 pazienti (42.9%) è stato registrato un fallimento terapeutico.

Esito terapeutico globale

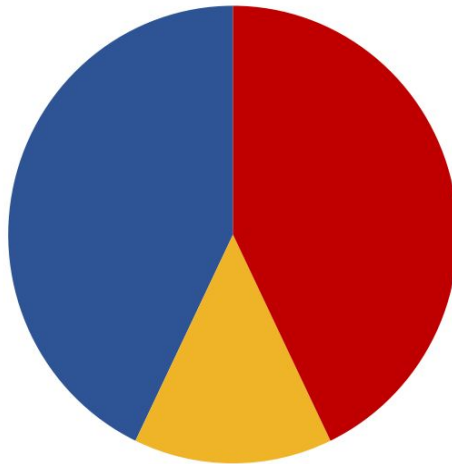


Grafico 4 - Distribuzione dell'esito terapeutico (successo, successo parziale, fallimento)

Stratificando l'esito per tipologia di infezione e considerando come esito favorevole sia il successo completo sia il successo parziale, la risposta terapeutica è risultata nettamente più frequente nelle forme precoci (75.0%) e ritardate (57.1%) rispetto alle forme tardive (33.3%).

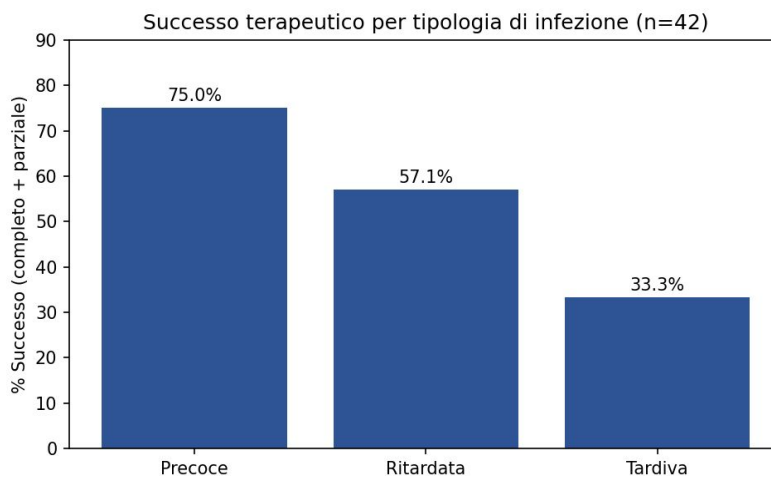


Grafico 5 - Successo terapeutico (completo e parziale) per tipologia di infezione

Tra le comorbidità più frequentemente osservate nella casistica figurano l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, le patologie cardiovascolari croniche e, in diversi casi, neoplasie concomitanti diagnosticate durante il periodo di osservazione. Gli antibiotici più frequentemente impiegati, spesso in associazione tra loro, sono stati la doxiciclina, la rifampicina, il cefaclor e il linezolid; tra gli effetti collaterali più comunemente riportati si segnalano disturbi gastrointestinali (in particolare diarrea, associata soprattutto a linezolid e

clindamicina), epigastralgia (associata a doxiciclina e cefaclor) e, più raramente, mielotossicità (osservata con linezolid in trattamento prolungato).

Tabella riassuntiva dei pazienti

Tabella 3 - Caratteristiche cliniche ed esito terapeutico dei pazienti inclusi nello studio

N.	Sesso	Età	Infezione	Follow-up	Patogeno	Esito
1	m	80	Tardiva	12m	-	Fallimento
2	f	78	Tardiva	48m	S. Epidermidis	Fallimento
3	f	72	Precoce	18m	S. Aureus	Successo
4	f	80	Tardiva	20m	S. Hominis	Successo
5	f	90	Tardiva	12m	S. Gallolyticus	Fallimento
6	f	69	Precoce	3m	-	Successo
7	m	77	Ritardata	28m	S. Epidermidis	Fallimento
8	m	81	Ritardata	6m	-	Successo
9	m	76	Ritardata	48m	S. Epidermidis	Successo
10	f	79	Tardiva	36m	E. Coli	Fallimento
11	f	69	Tardiva	36m	S. Epidermidis	Fallimento
12	f	66	Ritardata	40m	S. Aureus	Successo
13	f	54	Ritardata	20m	-	Fallimento
14	m	73	Ritardata	4m	-	Successo
15	m	80	Tardiva	12m	Granulicatella Adiacens	Fallimento
16	f	65	Precoce	36m	-	Fallimento
17	f	75	Tardiva	6m	S. Epidermidis	Fallimento
18	f	68	Precoce	24m	S. Epidermidis	Successo
19	f	75	Precoce	20m	S. Aureus	Fallimento
20	m	70	Ritardata	17m	S. Aureus	Fallimento
21	m	70	Ritardata	24m	-	Successo
22	f	85	Ritardata	7m	S. Haemolyticus	Successo
23	m	75	Precoce	12m	S. Epidermidis	Successo
24	m	81	Ritardata	12m	-	Successo
25	m	71	Precoce	18m	S. Epidermidis + S. Hominis	Successo
26	f	80	Precoce	6m	S. Aureus	Successo
27	f	64	Tardiva	8m	-	Successo parziale
28	f	81	Ritardata	26m	-	Fallimento
29	f	83	Precoce	8m	S. Hominis	Successo
30	m	71	Precoce	11m	S. Hominis multiresistente	Fallimento
31	m	84	Ritardata	13m	S. Aureus	Successo
32	m	83	Precoce	5m	-	Successo
33	m	87	Precoce	10m	Bacillus pumilus	Successo parziale
34	m	73	Precoce	6m	S. Epidermidis	Successo
35	m	70	Ritardata	18m	S. Epidermidis + S. Aureus	Fallimento
36	m	60	Precoce	3m	E. Coli	Fallimento
37	f	76	Tardiva	3m	Enterobacter hormaechei	Successo parziale
38	m	87	Tardiva	3m	-	Successo parziale
39	f	74	Precoce	3m	-	Successo parziale
40	m	78	Ritardata	28m	-	Fallimento
41	m	80	Tardiva	27m	Enterococcus faecalis	Fallimento
42	f	71	Precoce	2m	-	Successo parziale

Discussione

I risultati del presente studio confermano come la terapia antibiotica conservativa rappresenti un'opzione terapeutica percorribile nei pazienti con PJI di spalla non candidabili, per condizioni cliniche generali o per scelta personale, a un intervento di revisione chirurgica. Il tasso di successo complessivo, pari al 42.9%, risulta sensibilmente inferiore rispetto a quanto riportato in letteratura per le infezioni protesiche di anca e ginocchio trattate con terapia soppressiva, un dato che appare coerente con le peculiarità biologiche e diagnostiche proprie della spalla: la

maggiore frequenza di germi a bassa virulenza ma alta capacità di organizzazione in biofilm, come il *Cutibacterium acnes* e lo *Staphylococcus epidermidis*, e la persistente difficoltà nell'isolamento colturale del patogeno responsabile, osservata in oltre un terzo dei pazienti della presente casistica.

Il dato più significativo emerso dall'analisi per sottogruppi riguarda la netta differenza di risposta terapeutica in relazione alla classificazione temporale dell'infezione: le forme precoci e ritardate, verosimilmente acquisite al momento dell'intervento chirurgico primario e sostenute da inoculo diretto di germi commensali cutanei, hanno mostrato un tasso di successo terapeutico nettamente superiore rispetto alle forme tardive, più frequentemente riconducibili a disseminazione ematogena da un focolaio a distanza e caratterizzate da un carico batterico e da un grado di organizzazione del biofilm periprotetico verosimilmente più avanzato al momento della diagnosi. Questo dato suggerisce come la classificazione temporale dell'infezione possa rappresentare un utile criterio decisionale nella scelta tra approccio conservativo e approccio chirurgico, orientando verso quest'ultimo con maggiore decisione nelle forme tardive.

Merita inoltre attenzione l'osservazione che, in una quota non trascurabile di pazienti, il quadro clinico e laboratoristico abbia mostrato un andamento fluttuante nel corso del follow-up, con fasi di apparente remissione seguite da recidiva, o viceversa fasi di persistenza dei segni di flogosi seguite da una progressiva normalizzazione a distanza di mesi. Proprio per descrivere adeguatamente questi quadri intermedi, non pienamente inquadrabili né come successo né come fallimento netto, è stata introdotta la categoria di successo parziale, che nella presente casistica ha interessato una minoranza dei pazienti ma che riflette una realtà clinica tutt'altro che infrequente nella gestione delle PJI di spalla: la discordanza tra dato clinico e dato laboratoristico, e la possibilità che un indice di flogosi resti elevato per cause diverse dall'infezione periprotetica, impongono cautela nell'attribuire un esito netto quando il quadro complessivo resta ambiguo. Questo aspetto sottolinea l'importanza di un follow-up clinico e laboratoristico sufficientemente prolungato, non inferiore ai 6-12 mesi, prima di poter attribuire con ragionevole certezza un esito definitivo, poiché una valutazione condotta su un follow-up troppo breve rischia di non cogliere né una recidiva tardiva né un miglioramento progressivo ancora in corso.

Relativamente alla scelta terapeutica, la marcata eterogeneità dei regimi antibiotici impiegati nella casistica, spesso caratterizzati da associazioni di più molecole e da frequenti cambi di terapia per inefficacia clinica o per intolleranza, riflette sia l'assenza di linee guida consolidate

specificamente dedicate alla terapia medica conservativa delle PJI di spalla, sia la necessità di un approccio fortemente personalizzato caso per caso, che tenga conto del profilo di sensibilità del patogeno quando identificato, delle comorbidità del paziente e della tollerabilità individuale ai singoli farmaci. Gli effetti collaterali gastrointestinali, in particolare la diarrea associata a linezolid e clindamicina, sono risultati la causa più frequente di sospensione o modifica della terapia, un aspetto rilevante nella gestione di una popolazione mediamente anziana e con comorbidità multiple.

Il presente studio presenta alcuni limiti significativi, in primo luogo la natura retrospettiva, che rende difficoltoso il reperimento sistematico di informazioni dettagliate su aderenza terapeutica ed eventi avversi minori; in secondo luogo, la eterogeneità della durata del follow-up tra i diversi pazienti, alcuni dei quali con un'osservazione ancora relativamente breve al momento della stesura del presente lavoro; infine, l'assenza di un gruppo di controllo trattato chirurgicamente rende impossibile un confronto diretto e quantitativo tra l'efficacia della terapia conservativa e quella della revisione protesica standard.

Conclusioni

- La terapia antibiotica conservativa rappresenta un'opzione terapeutica valida, seppur non priva di limiti, per i pazienti con PJI di spalla ad alto rischio chirurgico o non candidabili a un intervento di revisione.
- Le infezioni precoci e ritardate mostrano una risposta terapeutica nettamente migliore rispetto alle infezioni tardive, verosimilmente in relazione a differenze nella patogenesi e nel grado di maturazione del biofilm periprotetico.
- Un follow-up clinico e laboratoristico adeguatamente prolungato risulta fondamentale per una corretta classificazione dell'esito terapeutico, data la frequente osservazione di andamenti fluttuanti nel tempo.
- L'elevata quota di infezioni a coltura negativa conferma la necessità di ottimizzare il percorso diagnostico microbiologico, anche mediante l'impiego più sistematico di tecniche di sonicazione dei materiali protesici e di biologia molecolare.
- La scelta e la gestione della terapia antibiotica richiedono un approccio multidisciplinare, con stretta collaborazione tra infettivologo e chirurgo ortopedico, e una valutazione individualizzata che tenga conto delle comorbidità e della tollerabilità del paziente.

- Studi prospettici multicentrici, condotti con un follow-up standardizzato e di durata adeguata, sarebbero auspicabili per confermare questi risultati su casistiche più ampie e per meglio definire i criteri di selezione dei pazienti candidabili alla sola terapia medica.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

1. Bayona CEA1, Somerson JS2, Matsen FA 3rd3. The utility of international shoulder joint replacement registries and databases: a comparative analytic review of two hundred and sixtyone thousand, four hundred and eighty four cases. *Int Orthop*. 2018 Feb;42(2):351-358.
2. Marcheggiani Muccioli GM, Huri G, Grassi A, Roberti di Sarsina T, Carbone G, Guerra E, McFarland EG, Doral MN, Marcacci M, Zaffagnini S. Surgical treatment of infected shoulder arthroplasty. A systematic review. *Int Orthop*. 2017 Apr;41(4):823-830
3. Singh JA1, Sperling J, Buchbinder R, McMaken K. Surgery for shoulder osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Oct 6;(10):CD008089. doi: 10.1002/14651858.CD008089.pub2.
4. Flurin PH, Roche CP, Wright TW, Marczuk Y, Zuckerman JD. A Comparison and Correlation of Clinical Outcome Metrics in Anatomic and Reverse Total Shoulder Arthroplasty. *Bull Hosp Jt Dis* (2013). 2015 Dec;73 Suppl 1:S118-23.
5. Papadonikolakis A1, Neradilek MB2, Matsen FA 3rd1. Failure of the glenoid component in anatomic total shoulder arthroplasty: a systematic review of the English-language literature between 2006 and 2012. *J Bone Joint Surg Am*. 2013 Dec 18;95(24):2205-12.
6. <<https://www.ior.it/curarsi-al-rizzoli/malattie-trattamenti/protesi-di-spalla>>
7. <https://www.riprotesizzazione.eu/index.php?section=artroprotesi_di_spalla>
8. Rockwood e Matsen, *La spalla Vol II*, 2ed, Verduci Editore, 1155-1165, 2000
9. Kunutsor SK, Barrett MC, Whitehouse MR, Craig RS, Lenguerrand E, Beswick AD, Blom AW. Incidence, temporal trends and potential risk factors for prosthetic joint infection after primary total shoulder and elbow replacement: systematic review and meta-analysis. *J Inf Secur*. 2020;80(4):426--436. doi: 10.1016/j.jinf.2020.01.008.
10. Somerson JS, Hsu JE, Neradilek MB, Matsen FA., III Analysis of 4063 complications of shoulder arthroplasty reported to the US Food and Drug Administration from 2012 to 2016. *J Shoulder Elb Surg*. 2018;27(11):1978--1986. doi: 10.1016/j.jse.2018.03.025.
11. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW. Springer BD; workgroup convened by the musculoskeletal infection society. New definition for periprosthetic joint infection. *J Arthroplast*. 2011;26(8):1136--1138. doi: 10.1016/j.arth.2011.09.026.
12. Parvizi J, Gehrke T, International Consensus Group on Periprosthetic Joint Infection Definition of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2014;29(7):1331. doi: 10.1016/j.arth.2014.03.009.
13. Shohat N, Bauer T, Buttaro M, Budhiparama N, Cashman J, Della Valle CJ, Drago L, Gehrke T, Marcelino Gomes LS, Goswami K, Hailer NP, Han SB, Higuera CA, Inaba Y, Jenny JY, Kjaersgaard-Andersen P, Lee M, Llinás A, Malizos K, Mont MA, Jones RM, Parvizi J, Peel T, Rivero-Boschert S, Segreti J, Soriano A, Sousa R, Spangehl M, Tan TL, Tikhilov R, Tuncay I, Winkler H, Witso E, Wouthuyzen-Bakker M, Young S, Zhang X,

Zhou Y, Zimmerli W. Hip and knee section, what is the definition of a periprosthetic joint infection (PJI) of the knee and the hip? Can the same criteria be used for both joints: proceedings of international consensus on orthopedic infections. *J Arthroplast.* 2019;34(2S):S325--S327. doi: 10.1016/j.arth.2018.09.045.

14. Boisrenoult P. Cutibacterium acnes prosthetic joint infection: diagnosis and treatment. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2018;104(1S):S19--S24. doi: 10.1016/j.otsr.2017.05.030.

15. Garrigues GE, Zmistowski B, Cooper AM, Green A, ICM Shoulder Group Proceedings from the 2018 International Consensus Meeting on Orthopedic Infections: evaluation of periprosthetic shoulder infection. *J Shoulder Elbow Surg.* 2019;28(6S):S32--S66. doi: 10.1016/j.jse.2019.04.016.

16. Garrigues GE, Zmistowski B, Cooper AM, Green A, ICM Shoulder Group Proceedings from the 2018 International Consensus Meeting on Orthopedic Infections: the definition of periprosthetic shoulder infection. *J Shoulder Elbow Surg.* 2019;28(6S):S8--S12. doi: 10.1016/j.jse.2019.04.034.

17. Matsen FA 3rd, Whitson A, Neradilek MB, Pottinger PS, Bertelsen A, Hsu JE. Factors predictive of Cutibacterium periprosthetic shoulder infections: a retrospective study of 342 prosthetic revisions. *J Shoulder Elbow Surg.* 2019. 10.1016/j.jse.2019.08.008.

18. Werthel JD, Hatta T, Schoch B, Cofield R, Sperling JW, Elhassan BT. Is previous nonarthroplasty surgery a risk factor for periprosthetic infection in primary shoulder arthroplasty? *J Shoulder Elb Surg.* 2017;26(4):635--640. doi: 10.1016/j.jse.2016.10.020.

19. Everhart JS, Bishop JY, Barlow JD. Medical comorbidities and perioperative allogeneic red blood cell transfusion are risk factors for surgical site infection after shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elb Surg.* 2017;26(11):1922--1930. doi: 10.1016/j.jse.2017.04.006.

20. Patel A, Calfee RP, Plante M, Fischer SA, Green A. Propionibacterium acnes colonization of the human shoulder. *J Shoulder Elb Surg.* 2009;18(6):897--902. doi: 10.1016/j.jse.2009.01.023.

21. McElvany MD, Chan PH, Prentice HA, Paxton EW, Dillon MT, Navarro RA. Diabetes disease severity was not associated with risk of deep infection or revision after shoulder arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2019;477(6):1358--1369. doi: 10.1097/CORR.0000000000000642.

22. Lung BE, Bisogno M, Kanjiya S, Komatsu DE, Wang ED. Early postoperative complications and discharge time in diabetic patients undergoing total shoulder arthroplasty. *J Orthop Surg Res.* 2019;14(1):9. doi: 10.1186/s13018-018-1051-3.

23. Cancienne JM, Brockmeier SF, Werner BC. Association of perioperative glycemic control with deep postoperative infection after shoulder arthroplasty in patients with diabetes. *J Am Acad Orthop Surg.* 2018;26(11):e238--45. 10.5435/JAAOS-D-16-00784.

24. Wagner ER, Houdek MT, Schleck C, Harmsen WS, Sanchez-Sotelo J, Cofield R, Sperling JW, Elhassan BT. Increasing body mass index is associated with worse outcomes after shoulder arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2017;99(11):929--937. doi: 10.2106/JBJS.15.00255.

25. Theodoulou A, Krishnan J, Aromataris E. Risk of complications in patients who are obese following upper limb arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Obes Res Clin Pract.* 2020;14(1):9--26. doi: 10.1016/j.orcp.2020.01.001.
26. Werner BC, Burrus MT, Browne JA, Brockmeier SF. Superobesity (body mass index ≥ 50 kg/m²) and complications after total shoulder arthroplasty: an incremental effect of increasing body mass index. *J Shoulder Elb Surg.* 2015;24(12):1868--1875. doi: 10.1016/j.jse.2015.05.046.
27. Hatta T, Werthel JD, Wagner ER, Itoi E, Steinmann SP, Cofield RH, Sperling JW. Effect of smoking on complications following primary shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elb Surg.* 2017;26(1):1--6. doi: 10.1016/j.jse.2016.09.011.
28. Cancienne JM, Dempsey IJ, Holzgrefe RE, Brockmeier SF, Werner BC. Is hepatitis C infection associated with a higher risk of complications after total shoulder arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res.* 2016;474(12):2664--2669. doi: 10.1007/s11999-016-4979-9.
29. Bala A, Penrose CT, Visgauss JD, Seyler TM, Randell TR, Bolognesi MP, Garrigues GE. Total shoulder arthroplasty in patients with HIV infection: complications, comorbidities, and trends. *J Shoulder Elb Surg.* 2016;25(12):1971--1979. doi: 10.1016/j.jse.2016.02.033.
30. Burrus MT, Werner BC, Cancienne JM, Gwathmey FW, Brockmeier SF. Shoulder arthroplasty in patients with Parkinson's disease is associated with increased complications. *J Shoulder Elb Surg.* 2015;24(12):1881--1887. doi: 10.1016/j.jse.2015.05.048
31. Cancienne JM, Kew ME, Deasey MJ, Brockmeier SF, Werner BC. Dialysis dependence and modality impact complication rates after shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elb Surg.* 2019;28(3):e71--e77. doi: 10.1016/j.jse.2018.08.031.
32. Hatta T, Statz JM, Itoi E, Cofield RH, Sperling JW, Morrey ME. Shoulder arthroplasty in patients with immunosuppression following solid organ transplantation. *J Shoulder Elb Surg.* 2020;29(1):44--49. doi: 10.1016/j.jse.2019.05.042.
33. Florschütz AV, Lane PD, Crosby LA. Infection after primary anatomic versus primary reverse total shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elb Surg.* 2015;24(8):1296--1301. doi: 10.1016/j.jse.2014.12.036.
34. Werner BC, Cancienne JM, Burrus MT, Griffin JW, Gwathmey FW, Brockmeier SF. The timing of elective shoulder surgery after shoulder injection affects postoperative infection risk in Medicare patients. *J Shoulder Elb Surg.* 2016;25(3):390--397. doi: 10.1016/j.jse.2015.08.039.
35. Lung BE, Kanjiya S, Bisogno M, Komatsu DE, Wang ED. Preoperative indications for total shoulder arthroplasty predict adverse postoperative complications. *JSES Open Access.* 2019;3(2):99--107. doi: 10.1016/j.jses.2019.03.003.
36. Grier AJ, Bala A, Penrose CT, Seyler TM, Bolognesi MP, Garrigues GE. Analysis of complication rates following perioperative transfusion in shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elb Surg.* 2017;26(7):1203--1209. doi: 10.1016/j.jse.2016.11.039.

37. Cancienne JM, Awowale JT, Camp CL, Degen RM, Shiu B, Wang D, et al. Therapeutic postoperative anticoagulation is a risk factor for wound complications, infection, and revision after shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg.* 2020. 10.1016/j.jse.2019.11.029.
38. Duvall G, Kaveeshwar S, Sood A, Klein A, Williams K, Kolakowski L, Lai J, Enobun B, Hasan SA, Henn RF, III, Gilotra MN. Benzoyl peroxide use transiently decreases *Cutibacterium acnes* load on the shoulder. *J Shoulder Elb Surg.* 2020;29(4):794--798. doi: 10.1016/j.jse.2019.06.026.
39. Hsu JE, Bumgarner RE, Matsen FA., 3rd *Propionibacterium* in shoulder arthroplasty: what we think we know today. *J Bone Joint Surg Am.* 2016;98(7):597--606. doi: 10.2106/JBJS.15.00568.
40. Wong JC, Schoch BS, Lee BK, Sholder D, Nicholson T, Namdari S, Getz CL, Lazarus MD, Ramsey ML, Williams GR, Jr, Abboud JA. Culture positivity in primary total shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elb Surg.* 2018;27(8):1422--1428. doi: 10.1016/j.jse.2018.05.024.
41. Torrens C, Marí R, Alier A, Puig L, Santana F, Corvec S. *Cutibacterium acnes* in primary reverse shoulder arthroplasty: from skin to deep layers. *J Shoulder Elb Surg.* 2019;28(5):839--846. doi: 10.1016/j.jse.2018.10.016.
42. Achermann Y, Goldstein EJ, Coenye T, Shirtliff ME. *Propionibacterium acnes*: from commensal to opportunistic biofilm-associated implant pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(3):419--440. doi: 10.1128/CMR.00092-13.
43. Nelson GN, Davis DE, Namdari S. Outcomes in the treatment of periprosthetic joint infection after shoulder arthroplasty: a systematic review. *J Shoulder Elb Surg.* 2016;25(8):1337--1345. doi: 10.1016/j.jse.2015.11.064.
44. Yian EH, Chan PH, Burfeind W, Navarro RA, Singh A, Dillon MT. Perioperative clindamycin use in penicillin allergic patients is associated with a higher risk of infection after shoulder Arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg.* 2020;28(6):e270--e276. doi: 10.5435/JAAOS-D-19-00168.
45. Unter Ecker N, Koniker A, Gehrke T, Salber J, Zahar A, Hentschke M, Citak M. What is the diagnostic accuracy of alpha-defensin and leukocyte esterase test in periprosthetic shoulder infection? *Clin Orthop Relat Res.* 2019;477(7):1712--1718. doi: 10.1097/CORR.0000000000000762.
46. Ahmadi S, Lawrence TM, Sahota S, Schleck CD, Harmsen WS, Cofield RH, et al. Significance of perioperative tests to diagnose the infection in revision total shoulder arthroplasty. *Arch Bone Jt Surg.* 2018;6(5):359--364.
47. Mercurio M, Castioni D, Iannò B, Gasparini G, Galasso O. Outcomes of revision surgery after periprosthetic shoulder infection: a systematic review. *J Shoulder Elb Surg.* 2019;28(6):1193--1203. doi: 10.1016/j.jse.2019.02.014.
48. Pottinger P, Butler-Wu S, Neradilek MB, Merritt A, Bertelsen A, Jette JL, Warme WJ, Matsen FA., III Prognostic factors for bacterial cultures positive for *Propionibacterium acnes* and other organisms in a large series of revision shoulder arthroplasties performed for stiffness, pain, or loosening. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94(22):2075--2083. doi: 10.2106/JBJS.K.00861.

49. Falstie-Jensen T, Lange J, Daugaard H, Vendelbo MH, Sørensen AK, Zerahn B, et al. 18F FDG-PET/CT has poor diagnostic accuracy in diagnosing shoulder PJI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(10):2013--2022. doi: 10.1007/s00259-019-04381-w.
50. Falstie-Jensen T, Daugaard H, Søballe K, Ovesen J, Arveschoug AK, Lange J, Olsen BS, Sørensen AK, Gormsen LC, Zerahn B, Johanssen HVS, Elmengaard B, Thillemann TM, Bolvig L. Labeled white blood cell/bone marrow single-photon emission computed tomography with computed tomography fails in diagnosing chronic periprosthetic shoulder joint infection. *J Shoulder Elb Surg*. 2019;28(6):1040--1048. doi: 10.1016/j.jse.2018.10.024.
51. Shields MV, Abdullah L, Namdari S. The challenge of *Propionibacterium acnes* and revision shoulder arthroplasty: a review of current diagnostic options. *J Shoulder Elb Surg*. 2016;25(6):1034--1040. doi: 10.1016/j.jse.2016.01.009.
52. Ince A, Seemann K, Frommelt L, Katzer A, Loehr JF. One-stage exchange shoulder arthroplasty for periprosthetic infection. *J Bone Joint Surg Br*. 2005;87(6):814--818. doi: 10.1302/0301-620X.87B6.15920.
53. Strahm C, Zdravkovic V, Egidy C, Jost B. Accuracy of synovial leukocyte and polymorphonuclear cell count in patients with shoulder prosthetic joint infection. *J Bone Jt Infect*. 2018;3(5):245--248. doi: 10.7150/jbji.29289.
54. Hecker A, Jungwirth-Weinberger A, Bauer MR, Tondelli T, Uçkay I, Wieser K. The accuracy of joint aspiration for the diagnosis of shoulder infections. *J Shoulder Elb Surg*. 2020;29(3):516--20. doi: 10.1016/j.jse.2019.07.016.
55. Frangiamore SJ, Saleh A, Grosso MJ, Kovac MF, Higuera CA, Iannotti JP, Ricchetti ET. α -Defensin as a predictor of periprosthetic shoulder infection. *J Shoulder Elb Surg*. 2015;24(7):1021--1027. doi: 10.1016/j.jse.2014.12.021.
56. Weigelt L, Plate A, Stadler L, Sutter R, Frustaci D, Zbinden R, et al. Alpha-defensin lateral flow test does not appear to be useful in predicting shoulder periprosthetic joint infections. *Int Orthop*. 2020. doi: 10.1007/s00264-020-04532-x.
57. Lee YS, Koo KH, Kim HJ, Tian S, Kim TY, Maltenfort MG, Chen AF. Synovial fluid biomarkers for the diagnosis of periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2017;99(24):2077--2084. doi: 10.2106/JBJS.17.00123.
58. Frangiamore SJ, Saleh A, Grosso MJ, Farias Kovac M, Zhang X, Daly TM, Bauer TW, Derwin KA, Iannotti JP, Ricchetti ET. Neer award 2015: analysis of cytokine profiles in the diagnosis of periprosthetic joint infections of the shoulder. *J Shoulder Elb Surg*. 2017;26(2):186--196. doi: 10.1016/j.jse.2016.07.017
59. Frangiamore SJ, Saleh A, Kovac MF, Grosso MJ, Zhang X, Bauer TW, et al. Synovial fluid interleukin-6 as a predictor of periprosthetic shoulder infection. *J Bone Joint Surg Am*. 2015;97(1):63--70. doi: 10.2106/JBJS.N.00104.
60. Dilisio MF, Miller LR, Warner JJ, Higgins LD. Arthroscopic tissue culture for the evaluation of periprosthetic shoulder infection. *J Bone Joint Surg Am*. 2014;96(23):1952--1958. doi: 10.2106/JBJS.M.01512.

61. Lapner PLC, Hynes K, Sheikh A. Capsular needle biopsy as a pre-operative diagnostic test for peri-prosthetic shoulder infection. *Shoulder Elbow*. 2019;11(3):191--198. doi: 10.1177/1758573217743943.
62. Grosso MJ, Frangiamore SJ, Ricchetti ET, Bauer TW, Iannotti JP. Sensitivity of frozen section histology for identifying *Propionibacterium acnes* infections in revision shoulder arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2014;96(6):442--447. doi: 10.2106/JBJS.M.00258.
63. Tunney MM, Patrick S, Gorman SP, Nixon JR, Anderson N, Davis RI, Hanna D, Ramage G. Improved detection of infection in hip replacements. A currently underestimated problem. *J Bone Joint Surg Br*. 1998;80(4):568--572. doi: 10.1302/0301-620x.80b4.8473.
64. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, Mandrekar JN, Cockerill FR, Steckelberg JM, Greenleaf JF, Patel R. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med*. 2007;357(7):654--663. doi: 10.1056/NEJMoa061588.
65. Grosso MJ, Frangiamore SJ, Yakubek G, Bauer TW, Iannotti JP, Ricchetti ET. Performance of implant sonication culture for the diagnosis of periprosthetic shoulder infection. *J Shoulder Elb Surg*. 2018;27(2):211--216. doi: 10.1016/j.jse.2017.08.008.
66. Akgün D, Maziak N, Plachel F, Siegert P, Minkus M, Thiele K, et al. The role of implant sonication in the diagnosis of periprosthetic shoulder infection. *J Shoulder Elbow Surg*. 2020. 10.1016/j.jse.2019.10.011
67. Torrens C, Santana F, Puig L, Sorli L, Alier A. Results of cement spacer sonication in the second stage of two-stage treatment of shoulder arthroplasty infection. *J Orthop Surg Res*. 2018;13(1):58. doi: 10.1186/s13018-018-0763-8.
68. Stull JD, Nicholson TA, Davis DE, Namdari S. Addition of 3% hydrogen peroxide to standard skin preparation reduces *Cutibacterium acnes*-positive culture rate in shoulder surgery: a prospective randomized controlled trial. *J Shoulder Elbow Surg*. 2020;29(2):212--216. doi: 10.1016/j.jse.2019.09.038.
69. Hernandez P, Sager B, Fa A, Liang T, Lozano C, Khazzam M. Bactericidal efficacy of hydrogen peroxide on *Cutibacterium acnes*. *Bone Joint Res*. 2019;8(1):3--10. doi: 10.1302/2046-3758.81.BJR-2018-0145.R1.
70. Chalmers PN, Beck L, Stertz I, Tashjian RZ. Hydrogen peroxide skin preparation reduces *Cutibacterium acnes* in shoulder arthroplasty: a prospective, blinded, controlled trial. *J Shoulder Elbow Surg*. 2019;28(8):1554--1561. doi: 10.1016/j.jse.2019.03.038.
71. Singh AM, Sethi PM, Romeo AA, Anakwenze OA, Abboud JA, Namdari S. Strategies to decolonize the shoulder of *Cutibacterium acnes*: a review of the literature. *J Shoulder Elbow Surg*. 2020;29(4):660--666. doi: 10.1016/j.jse.2019.11.037.
72. Kolakowski L, Lai JK, Duvall GT, Jauregui JJ, Dubina AG, Jones DL, Williams KM, Hasan SA, Henn RF, III, Gilotra MN. Neer award 2018: benzoyl peroxide effectively decreases preoperative *Cutibacterium acnes* shoulder burden: a prospective randomized controlled trial. *J Shoulder Elb Surg*. 2018;27(9):1539--1544. doi: 10.1016/j.jse.2018.06.012.

73. Matsen FA, Whitson AJ, Hsu JE. While home chlorhexidine washes prior to shoulder surgery lower skin loads of most bacteria, they are not effective against *Cutibacterium* (*Propionibacterium*) *Int Orthop*. 2020;44(3):531--534. doi: 10.1007/s00264-019-04477-w.
74. Garrigues GE, Zmistowski B, Cooper AM, Green A, ICM Shoulder Group Proceedings from the 2018 International Consensus Meeting on Orthopedic Infections: prevention of periprosthetic shoulder infection. *J Shoulder Elbow Surg*. 2019;28(6S):S13--S31. doi: 10.1016/j.jse.2019.04.017.
75. Wyles CC, Hevesi M, Osmon DR, Park MA, Habermann EB, Lewallen DG, et al. John Charnley Award: increased risk of prosthetic joint infection following primary total knee and hip arthroplasty with the use of alternative antibiotics to cefazolin: the value of allergy testing for antibiotic prophylaxis. *Bone Joint J*. 2019;101-B(6_Supple_B):9--15. doi: 10.1302/0301-620X.101B6.BJJ-2018-1407.R1.
76. Rao AJ, Chalmers PN, Cvetanovich GL, O'Brien MC, Newgren JM, Cole BJ, et al. Preoperative doxycycline does not reduce *Propionibacterium acnes* in shoulder Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2018;100(11):958--964. doi: 10.2106/JBJS.17.00584.
77. Iorio R, Yu S, Schwarzkopf R, Vigdorchik J, Slover J, Riesgo AM, et al. Vancomycin powder and dilute povidone-iodine lavage for infection prophylaxis in high-risk total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2020. 10.1016/j.arth.2020.02.060.
78. Jacquot A, Sirveaux F, Roche O, Favard L, Clavert P, Molé D. Surgical management of the infected reversed shoulder arthroplasty: a French multicenter study of reoperation in 32 patients. *J Shoulder Elbow Surg*. 2015;24:1713--22.
79. Markes AR, Cheung E, Ma CB. Failed reverse shoulder arthroplasty and recommendations for revision. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2020;13:1--10.
80. George DA, Volpin A, Scarponi S, Haddad FS, Romanò CL. Does exchange arthroplasty of an infected shoulder prosthesis provide better eradication rate and better functional outcome, compared to a permanent spacer or resection arthroplasty? *A Syst Rev BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:52
81. Garrigues GE, Zmistowski B, Cooper AM, Green A, ICM Shoulder Group Proceedings from the 2018 International Consensus Meeting on Orthopedic Infections: management of periprosthetic shoulder infection. *J Shoulder Elbow Surg*. 2019;28(6S):S67--S99. doi: 10.1016/j.jse.2019.04.015.
82. Tseng W-J, Lansdown DA, Grace T, Zhang AL, Feeley BT, Hung L-W, et al. Outcomes of revision arthroplasty for shoulder periprosthetic joint infection: a three-stage revision protocol. *J Shoulder Elbow Surg*. 2019;28:268--75
83. Donlan RM. Biofilm formation: a clinically relevant microbiological process. *Clin Infect Dis*. 2001;33(8):1387-92.
84. Donlan RM. Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerging Infect Dis* 2002;8(9):881-90
85. Fey PD, Olson ME. Current concepts in biofilm formation of *Staphylococcus epidermidis*. *Future Microbiol*. 2010;5(6):917-33

- 86.** Høiby N, Bjarnsholt T, Givskov M, Molin S, Ciofu O. Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35(4):322-32
- 87.** Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. *Science*. 1992;257(5073):1064-73
- 88.** Osteomyelitis and the role of biofilms in chronic infection. Rebecca A. Brady, Jeff G. Leid, Jason H. Calhoun, J. William Costerton, Mark E. Shirtliff *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, Volume 52, Issue 1, January 2008, Pages 13--22,
- 89.** Lange J, Troelsen A, Thomsen RW. et al. Chronic infections in hip arthroplasties: comparing risk of reinfection following one-stage and two-stage revision: a systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol*. 2012;4:57--73.
- 90.** Masters JPM, Smith NA, Foguet P. et al. A systematic review of the evidence for single and two-stage revision of infected knee replacement. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2013;14:222.
- 91.** Kunutsor SK, Whitehouse MR, Blom AW. et al. Re-infection outcomes following one- and two-stage surgical revision of infected hip prosthesis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(9):3--14.
- 92.** Kunutsor SK, Whitehouse MR, Lenguerrand E. et al. Re-infection outcomes following one- and two-stage surgical revision of infected knee prosthesis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(3):1--15.
- 93.** Cochran AR, Ong KL, Lau E. et al. Risk of reinfection after treatment of infected knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016;31(9 Suppl):156--61.
- 94.** Otten R, van Roermund PM, Picavet HS. Trends in the number of knee and hip arthroplasties: considerably more knee and hip prostheses due to osteoarthritis in 2030. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2010;154:A1534.
- 95.** Siqueira MBP, Saleh A, Klika AK. et al. Chronic suppression of periprosthetic joint infections with oral antibiotics increases infection-free survivorship. *J Bone Joint Surg Am*. 2015;97:1220--32.
- 96.** Rao N, Crossett LS, Sinha RK. et al. Long-term suppression of infection in total joint arthroplasty. *Clin Orthop Rel Res*. 2003;414:55--60.
- 97.** Pavoni GL, Giannella M, Falcone M. et al. Conservative medical therapy of prosthetic joint infections: retrospective analysis of an 8-year experience. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10:831--837.
- 98.** Goulet JA, Pellicci PM, Brause BD. et al. Prolonged suppression of infection in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 1988;3(2):109--116
- 99.** Castricini L. Il trattamento medico conservativo delle infezioni delle protesi di spalla. Tesi di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia, Università Politecnica delle Marche, A.A. 2023/2024. Relatore: Prof. A. Giacometti.