



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MESSINA  
DIPARTIMENTO DI SCIENZE PEDIATRICHE MEDICHE E  
CHIRURGICHE  
UOC DI GENETICA E IMMUNOLOGIA PEDIATRICA  
Direttore Prof. C. Salpietro  
Sezione di Immunoinfezioni e Reumatologia Pediatrica  
Responsabile Dott.ssa R. Gallizzi



## Artriti infettive e post infettive Percorsi pediatrici della Val di Noto 12 Maggio 2012

E. Moschella

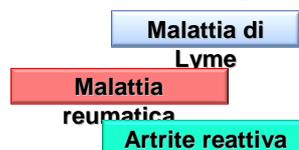


**Artrite:**  
tumefazione articolare e/o dolore articolare  
+ limitazione funzionale



**Artrite infettiva o SETTICA:**  
conseguenza della localizzazione  
diretta del microorganismo nella  
sede articolare

**Artrite postinfettiva**  
si sviluppa in corso di malattie  
infettive, strettamente correlata a  
virus/batteri, non visualizzabili  
nella sede articolare, con liquido  
sinoviale sterile, attraverso  
meccanismi immunologici



## Artrite settica



Incidenza: 5-12 casi:100.000, in 1/3 dei casi <2 aa

**Fattori di rischio:** RA, osteoartriti, artropatie da urati, terapia immunosoppressiva, immunodepressione, ipogammaglobulinemia, chirurgia ortopedica, artrocentesi e infiltrazioni amefilia DM.

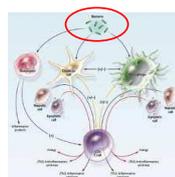
| Main causative organisms involved in each age and risk groups. |   |   |
|--|---|---|
| All risk groups and all ages                                   | Age   | Risk groups   |
| S. aureus  | < 2 months: S. aureus and S. agalactiae                       | Rheumatoid arthritis: S. aureus<br>Intravenous drug users: S. aureus, opportunistic pathogens, gram-negative bacilli<br>The elderly and patients with chronic diseases: group B streptococci<br>Immunocompromised patients: Gram-negative bacilli |
|  | 2 months- 5 years: S. aureus, S. pyogenes and Kingella kingae |   |
|  | >5 years: S. aureus   |   |

**Haemophilus influenzae**

S. aureus: staphylococcus aureus; S. agalactiae: streptococcus agalactiae; S. pyogenes: streptococcus pyogenes.

### Vie di infezione

- > Via ematogena con presenza del microorganismo nei capillari sinoviali
- > Foci contigue infette
- > Infezione di mucose adiacenti
- > Inoculazione diretta (trauma, iatrogena dopo artrocentesi o chirurgia ortopedica)



...patogenesi



Il microorganismo, una volta raggiunta la sinovia che rappresenta un perfetto sito di inoculazione (ben vascolarizzata, flusso a bassa portata, mancanza di MB) produce molecole di adesione.

➤ Attivazione del C  
➤ Aumento di IL1-6



Septic arthritis, Best Practice & Research Clinical Rheumatology 25 (2011)

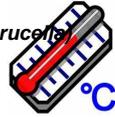


## Clinica



Articolazione calda, tumefatta, ipomobile; se è coinvolta l'anca, l'arto è flesso, addotto ed extrarotato. Si accompagna a febbre, irritabilità, FTT. Generalmente monoarticolare, a carico delle grandi articolazioni. Raramente poliarticolare (spesso nei pz con RA) e articolazioni interfalangee (forme virali).

- **Sedi atipiche: articolazione sacroiliaca (Brucella), sternoclavicolare o costocondrale**



Septic arthritis, Best Practice & Research Clinical Rheumatology 25 (2011)



## Diagnosi

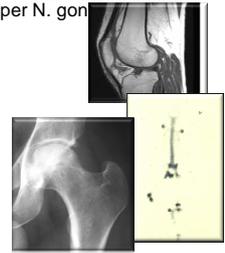


**Laboratoristica:** positività degli indici di flogosi, leucocitosi neutrofila, spesso emocoltura +++

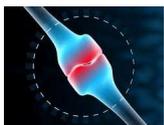
**Liquido sinoviale:** GB >50.000/mm<sup>3</sup>; glucosio <40 mg/dl; elevati livelli di lattato. Viene utilizzato per la colorazione di GRAM (dirimente nel 50% dei casi; negativa per N. gon).

**Strumentale**

- **RX:** osteopenia e restringimento articolare
- **Ecografia:** Utile per valutare l'entità del versamento e per "accedere" ad alcune articolazioni (es. anca)
- **RM:** elevata sensibilità e specificità; valuta la distruzione osteo-cartilaginea, gli ascessi tissutali, fratture ed edemi corticali
- **Scintigrafia**



Septic arthritis, Lancet (2001)



## Mortalità

11% nei casi di artrite monoarticolare. Morbidità associata al ritardo di intervento (dopo 7 gg perdita della funzione articolare): 40%

## Terapia

Rapidamente destruer

Iniziare subito in base a dati anamnestici ed epidemiologici (2-4 sett e.v.)

-VANCOMICINA, NAFCILLINA (GRAM +)  
-CEFTRIAXONE, CEFTIOXIME, CEFOTAXIME (GRAM-)

Utile l'associazione col **DESAMETASONE**



- **Artrocentesi:** per ridurre la pressione intrarticolare e la carica infiammatoria; utile per modificare terapia antibiotica
- **Artroscopia/tomia:** incompleto svuotamento della cavità articolare; pre-esistenti malattie articolari; compressione nervosa; impossibilità di accedere all'articolazione

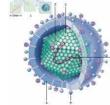
Septic arthritis, Best Practice & Research Clinical Rheumatology 25 (2011)

➤ **Precoce mobilizzazione**



## Diagnosi differenziale

**GOTTA-PSEUDOGOTTA:** monoarticolare; presenza di cristalli di urato/calcio pirofosfato (anche nelle forme settiche possono ritrovarsi cristalli)



**ARTRITE VIRALE:** poliarticolare, migrante, di breve durata (1-2set), guarisce senza esiti; si associano febbre, linfadenopatia e rash; Parvovirus B19, Rubellavirus, HCV/HBV, HSV

**ARTRITE TUBERCOLARE:** monoarticolare ad anca e ginocchio e vertebrale (morbo di Pott) ad esordio insidioso e indolente; micobatteri tipici e atipici. Frequente negli immunodepressi con TBC polmonare; spesso associato ad osteomielite contigua. Esito distruttivo



**ARTRITE MICOTICA:** *C. albicans* e species; pz immunodepressi (HIV)

Septic arthritis, Lancet (2001)

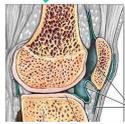
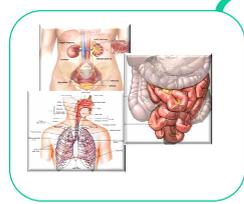
## Artrite reattiva

Infiammazione sterile di una articolazione sviluppatasi lontano dal sito di infezione; spesso tratto GI, genitourinario o respiratorio, dopo 3-4 settimane

### Patogenesi:

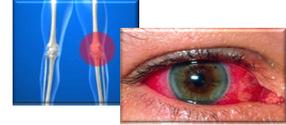
- presenza di batteri e/o prodotti batterici a livello delle giunzioni articolari e risposta immunitaria;
- effetto di peptidi "artritogeni" derivati da alcuni ceppi batterici e presentazione dell'Ag ai linf T citossici
- formazione di IC tra Ag e HLA di classe I e II, presentati ai linfociti CD4+ e CD8+ (in corso di infezione da Chlamydia);
- persistente stato di infezione batterica e lo squilibrio tra TNF alfa, INF γ e IL

(*Chlamydia*, *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Clostridium*, *mycobacterium species*, *Ureaplasma urealyticum*)



**HLAB27:** rischio >5-20 vv (anche di cronicizzazione e complicanze)  
Durata 4-5 mesi, sequele 15-30% dei casi (artriti ricorrenti, sacroileiti, spondiliti)

## Clinica



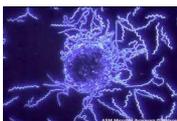
- Esordio acuto, FR negativo
- Grandi articolazioni AAll (ginocchio 70%, anca, caviglie 35%) con quadri mono/pauci-articolari; a volte mani
- Spesso (30%) si associa a entesopatia, lesioni cutanee e mucose, uveiti, congiuntiviti
- Criteri di Reumatologia



Arthritis for longer than 1 month with uveitis or cervicitis  
Arthritis for longer than 1 month and other urethritis or cervicitis or bilateral conjunctivitis  
Episode of arthritis and conjunctivitis  
Episode of arthritis of more than 1 month, urethritis, and conjunctivitis

### Sindrome di Reiter

1. Artrite
2. Congiuntivite
3. Uretrite



## Malattia di Lyme

### Borrelia Burgdorferi

- **OspA/B/C:** proteine basiche flagellari riconosciute come Ag
- Dato epidemiologico residenza o recente viaggio in zone endemiche, storia di punture di zecca, touche noire
- Conferma: dimostrazione degli anticorpi specifici (Western blotting)
- Vettore: *Iodex ricinus* con contatto per almeno 24 h; la B. è presente nelle sacche salivari

### Altri sierotipi:

- *B. Spielmanii* → eritema migrante.
- *B. afelii* → "acrodematite cronica atrofica"
- *B. garinii* → neuroborreliosi.



Acute Septic Arthritis, CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS, 0

- **STADIO I** (precoce localizzato-disseminato; 10-15 gg): eritema migrante "a bersaglio" vicino alla sede di infezione (80%). Si associa malessere, febbre, dolore articolare, mialgia, cefalea, linfadenopatia



- **STADIO II:** (tardivo; fino a 6 mesi dall'inoculo): meningoradiculite (Sindrome di Bannwarth), meningite, paralisi del facciale, encefalite, **artrite (asimmetrica-migrante-mono/oligo-erosiva-grandi articolazioni)**, mialgia, eritema multiplo, cardite (BAV,...), irite



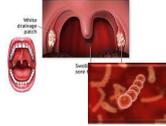
- **STADIO III** (più di 6 mesi dopo l'inoculo), encefalite e/o encefalomielite, arterite cerebrale, polineuropatia, mono-oligoartrite, acrodematite cronica atrofica



**TERAPIA:** doxiciclina, amoxicillina, AG, ceftriazone (precoce)

Acute Septic Arthritis, CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS, 0

## Malattia reumatica



- Malattia sistemica
- Agente patogeno: **SBEA (Streptococco β-emolitico A)**
- Et : 5-15 aa; rara sotto i 3 aa, periodi invernali con maggiore frequenza di faringiti
- Patogenesi autoimmune con danno da IC; analoga struttura della capsula proteica dello SBEA e delle glicoproteine presenti su valvole cardiache, miocardio e articolazioni
- Aumentata frequenza con aptotipi HLADR4 e HLADR2

Diagnosis is made by the presence of:  
 • one required criteria, two major criteria, and zero minor criteria; or  
 • one required criteria, one major criteria, and two minor criteria

Required criteria:  
 • Evidence of streptococcal infection (e.g., increased titer of anti-streptococcal antibodies (ASO, others); positive throat culture for group A Streptococcus; recent scarlet fever)

Major diagnostic criteria:  
 • Carditis  
 • Polyarthriti  
 • Chorea  
 • Erythema marginatum  
 • Subcutaneous nodules

Minor diagnostic criteria:  
 • Fever  
 • Arthralgia  
 • Previous rheumatic fever or rheumatic heart disease  
 • Acute phase reactions (ESR / CRP / leukocytosis)  
 • Prolonged PR interval

Evidence of antecedent group A streptococcus infection  
 Positive throat culture or rapid antigen test for group A streptococcus  
 Raised or rising streptococcal antibody titer

WHO criteria (2002-03)<sup>3</sup>  
 Chorea and indolent carditis do not require evidence of antecedent group A streptococcus infection

First episode  
 As per Jones criteria<sup>10</sup>

Recurrent episode  
 In a patient without established RHD: as per first episode  
 In a patient with established RHD: requires two minor manifestations, plus evidence of antecedent group A streptococcus infection. Evidence of antecedent group A streptococcus infection as per Jones criteria, but with addition of recent scarlet fever

Criteria di JONES (1992) e WHO (2002-2003)

## Clinica

- Esordio acuto con febbre (TC 38-39), malessere, artralgie diffuse e astenia
- Possono associarsi dolori addominali, pleuriti/polmoniti, alterazioni renali

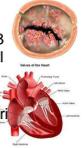
**ARTRITE (75-80%):** poliarticolare (>5 sedi colpite) e migrante (durata limitata di 1-2 gg). Le sedi preferenziali sono le grandi articolazioni di AASS e II; raramente mani, piedi, rachide e ATM. Intenso dolore con rossore e limitazione funzionale responsivo ai FANS. Buona la prognosi

**CARDITE (40-70%):** complicanza pi  grave della MR; si presenta entro 3 settimane dall'esordio. Pu  presentarsi con soffi cardiaci, alterazioni del ritmo (BAV, allungamento P-Q), sfregamenti pericardici (rari)

**ERITEMA MARGINATO (7%):** tronco, addome, AA. Zone pallide la centro con margini eritematosi serpiginosi, non pruriginosi

**NODULI DI MEYNET (9-20%):** sottocutanei presenti su superfici estensorie delle articolazioni e tronco

**COREA DI SYDENAM:** +++ F; disturbo extrapiramidale tardivo (1-6 m) caratterizzato da clonie involontarie, irritabilit , DOC, ipercinesie



Consensus Guidelines on Pediatric Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart

## Diagnosi

- Laboratoristica: leucocitosi neutrofila, aumento indici di flogosi, Ab contro ASLO/ASDB (ag di superficie della SBEA)
- TFT positivo per SBEA
- Rx torace



## TERAPIA

- Eradicazione dell' infezione acuta
- Terapia antinfiammatoria per 12 settimane (1  linea con aspirina-steroidi; 2  linea naprossene-m etilprednisolone)
- Profilassi a lungo termine (in base alla presenza e alla gravit  della cardite)



| Dose   | Frequency   | Duration                                  |
|--|---|---|
| <b>Primary prophylaxis (Treatment of group A streptococcal pharyngitis)</b>                          |   |   |
| Benzathine penicillin G  | 1.2 million units intramuscularly (600 000 units if bodyweight < 27 kg) | Single dose                               |
| Phenoxymethylpenicillin (penicillin V) or amoxicillin  | Children: 250 mg orally<br>Adults and adolescents: 500 mg orally        | Two to three times daily 10 days          |
| First generation cephalosporins or erythromycin (only if allergic to penicillin*)                    | Orally: dose varies with drug and formulation                           | Varies with agent and formulation 10 days |
| <b>Secondary prophylaxis (Long-term preventive therapy in patients with a history of ARF or RHD)</b> |   |   |
| Benzathine penicillin G  | 1.2 million units intramuscularly (600 000 units if bodyweight < 20 kg) | Every 3-4 weeks                           |
| Phenoxymethylpenicillin (penicillin V) Erythromycin  | 250 mg orally<br>250 mg orally  | Twice daily<br>Twice daily                |

Consensus Guidelines on Pediatric Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart

## ... artrite reattiva post-streptococcica

|                   | ARPS       | FR          |
|-------------------|------------|-------------|
| Latenza           | < 10 gg    | Media 21 gg |
| Caratteri artrite | Fissa      | Migrante    |
| Decorso           | Sino a 2 m | 2-3 sett    |
| Risposta ai FANS  | Scarsa     | Pronta      |



Sedi pi  colpite sono le grandi articolazioni degli AAIL



Grazie