

Diagnosi differenziale in pazienti con protesi ortopedica dolorosa

Diagnosis in patients with a painful arthroplasty

Giuliana Carrega, Andrea Antonini, Giorgio Burastero, Giorgetta Casalino-Finocchio, Agostina Ronca, Carlo Salomone, Giovanni Riccio

Malattie Infettive e Ortopedia Settica, ASL 2 Liguria, Ospedale S. M. Misericordia, Albenga, Savona, Italy

INTRODUZIONE

Il costante incremento del numero di interventi di artroprotesi primaria determina un aumento anche dei casi di revisione, per lo più dovuti a problematiche meccaniche ma anche, sebbene con incidenza inferiore, a complicanze settiche [1-3]. La distinzione tra mobilizzazione settica o asettica è importante soprattutto ai fini della strategia terapeutica. Se, con ragionevole sicurezza, è esclusa la presenza di infezione, la scelta più indicata è quella di eseguire una revisione-reimpianto *one stage* ma in caso di mobilizzazione settica, la strategia *two stage* è quella che offre la maggiore possibilità di successo [4, 5]. La diagnosi differenziale tra mobilizzazione settica e quella asettica non è sempre agevole, specie in presenza di germi poco virulenti che causano infezioni croniche caratterizzate da lenta osteolisi e dolore. È quindi necessario ottimizzare e integrare le metodiche diagnostiche oggi disponibili [6-8]. Tra gli esami ematochimici, gli indici di flogosi - velocità di eritrosedimentazione (VES), proteina C reattiva (PCR), fibrinogeno e alfa 2 glicoproteine - possono risultare alterati anche per mesi nel postoperatorio o essere positivi a causa di concomitanti malattie infiammatorie croniche o falsamente negativi in caso di precedenti trattamenti antibiotici [9]. La radiografia standard è poco sensibile ed è aspecifica. Tomografia computerizzata (TC) e risonanza magnetica (RM) possono essere difficili

da interpretare per artefatti causati dalla presenza di metalli. L'artrocentesi è considerata il test più specifico in molte linee guida e revisioni della letteratura ma, nel caso di protesi d'anca, può non essere di facile esecuzione e richiedere il supporto della guida ecografica; inoltre, è controindicata in presenza di flogosi importanti dei tessuti molli [10]. Infine, anche l'esame culturale, sia da artrocentesi che da materiale intraoperatorio può presentare falsi negativi per precedenti trattamenti antibiotici o crescita nel biofilm [11]. Le metodiche di medicina nucleare non sono alterate dalla presenza di metallo, ma presentano anch'esse alcune problematiche [12]. La scintigrafia ossea con tecnezio può risultare positiva fino ad oltre un anno dall'intervento, seppure la scintigrafia con leucociti risulta essere più complessa, mostra una maggiore sensibilità e specificità. La tomografia PET/CT potrebbe permettere anche una buona risoluzione spaziale con correlazione anatomica, ma necessita ancora di criteri uniformi di interpretazione. Qualora i dati pre-operatori non siano conclusivi, la scelta definitiva può avvenire solo in sede di intervento, eventualmente con il supporto di una valutazione anatomo-patologica. È possibile eseguire preparati estemporanei al congelatore (*frozen section*) valutando la presenza di flogosi in base al numero di neutrofili osservati nelle sezioni esaminate [13]. Infine, l'esame istologico definitivo, insieme al risultato delle colture intraoperatorie, fornisce un ulteriore supporto, sia pur successivo all'atto operatorio, per la conferma di infezione [14, 15]. Vista la complessità delle infezioni periprotetice, solo la combinazione di più test può permettere di porre una diagnosi corretta [8, 10].

Corresponding author

Giuliana Carrega

E-mail: carrega.castagnola@gmail.com

Riportiamo la nostra esperienza basata sull'impiego combinato della scintigrafia con leucociti marcati, in associazione ad esame estemporaneo al congelatore, dati microbiologici e istologia in pazienti con sospetta infezione periprotetica.

■ PAZIENTI E METODI

Nell'ambito della casistica di infezioni periprotetiche trattate presso il Centro di Malattie Infettive e Ortopedia Settica (MIOS), ASL2 Liguria nel periodo 2011-2012, è stata valutata una coorte di pazienti con sintomatologia articolare dolorosa ma con diagnosi differenziale incerta tra infezione protesica e mobilitazione asettica.

Per ciascun caso sono stati raccolti i seguenti dati: sesso, età, sede di artroprotesi, diagnosi, trattamento e follow up. La presentazione clinica era dubbia non essendo presenti i classici segni di flogosi (rubor, tumor, calor o fistola) che rendono certa la diagnosi di infezione [8]. In tutti i casi sono stati valutati gli indici di flogosi, la scintigrafia con leucociti marcati con tecnezio, in sospensione da eventuali terapie antibiotiche da almeno 2 settimane, l'esame estemporaneo al congelatore con risultato fornito in sala operatoria entro 90 minuti dal prelievo (*cut off* presenza di granulociti neutrofili ≥ 5 in cinque campi ad alta definizione, 400X) [13]. Durante l'intervento è stato inoltre eseguito un prelievo per esame istologico definitivo utilizzando la classificazione delle membrane periprotetiche di Morawietz [14, 15].

L'analisi istologica delle cosiddette "membrane periprotetiche", il tessuto di interfaccia tra osso e protesi, consente di distinguere 4 diversi aspetti: membrane periprotetiche di tipo I, assenza di flogosi; di tipo II e III, riscontro di granulociti e aspetti infiammatori che possono far sospettare una infezione periprotetica; di tipo IV, quando il quadro istologico è indeterminato ma senza evidenti segni flogistici.

La diagnosi è stata poi confermata dall'esame colturale intraoperatorio oltre che da un *follow up* minimo di 18 mesi per escludere recidive. L'esame colturale è stato eseguito su almeno 3 campioni intraoperatori (in caso di comuni contaminanti della cute è stato considerato significativo il riscontro di almeno 2 campioni positivi per lo stesso microrganismo). Lo scopo della valutazio-

ne combinata di metodiche di medicina nucleare ed istologiche, è stato quello di identificare la migliore strategia gestionale: intervento di revisione di artroprotesi *one stage* per i pazienti senza segni clinici di infezione, e con negatività della scintigrafia con leucociti marcati e dell'esame estemporaneo al congelatore. Viceversa, è stata utilizzata una revisione-reimpianto *two stage* con impiego di spaziatore antibiotato con vancomicina nei pazienti con risultati dubbi o positivi. Infine, in pazienti con problematiche sistemiche quali gravi patologie mediche concomitanti con rischio anestesilogico elevato (ASA 4) o problematiche anatomiche per "deficit di *bone stock*", è stata eseguita artrodesi o artroplastica secondo Girdlestone.

Nei pazienti sottoposti a *one stage* venivano comunque eseguiti esami colturali e la terapia antibiotica veniva proseguita fino alla conferma della negatività dell'esame colturale. Nei pazienti trattati con *two stage* o Girdlestone veniva eseguita terapia antibiotica mirata, sulla scorta dei risultati dell'antibiogramma, per 8 settimane. Il reimpianto veniva eseguito dopo almeno 3 mesi dall'espianto per osservare eventuali segni di ricomparsa di infezione a distanza di un mese dal termine della terapia antibiotica. In assenza di isolamento veniva effettuata terapia empirica con glicopeptide in associazione a un chinolonico per almeno 2 settimane; la terapia con il chinolonico veniva proseguita per os per ulteriori 6 settimane.

Nei pazienti trattati con *two stage* venivano ripetuti sia l'esame estemporaneo al congelatore che l'esame istologico definitivo e l'esame colturale all'espianto dello *spacer*. In caso di positività dell'esame colturale, veniva prescritta terapia antibiotica soppressiva mirata per 3 mesi. Sono stati valutati sensibilità, specificità, valore predittivo positivo (PPV) e valore predittivo negativo (NPV) dei test impiegati.

■ RISULTATI

Durante il periodo 2011-2012 è stata selezionata una coorte di 36 pazienti, 19 femmine e 17 maschi, di età media 68 anni, con protesi dolorosa di anca (21 casi) o di ginocchio (15 casi) con dubbia mobilitazione settica. In tutti i pazienti, oltre alla valutazione clinica e degli indici di flogosi e alla

radiografia standard, è stata eseguita una scintigrafia con leucociti marcati e, durante l'intervento di rimozione dell'artroprotesi, sono stati eseguiti esame estemporaneo al congelatore, esame istologico definitivo ed esame colturale. La scintigrafia con leucociti marcati è risultata positiva in 31 pazienti e negativa in 5.

Gli indici di flogosi erano alterati nei pazienti con scintigrafia positiva: VES media 54 mm/1a ora, PCR media 2,9 mg/dl (VN <0,75), mentre nel gruppo con scintigrafia negativa, gli indici di flogosi erano negativi o ai limiti inferiori della norma (media VES=37 mm/1a ora, media PCR 0,97 mg/dL). Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad intervento di rimozione dell'artroprotesi con invio di campioni per esame estemporaneo al congelatore. L'esame istologico estemporaneo al congelatore è risultato negativo (membrane tipo I o IV) in 7 casi e positivo in 29 (membrane tipo II o III). Tra i 7 pazienti con risultati negativi all'esame istologico estemporaneo erano compresi i 5 casi con indici di flogosi ai limiti della norma e scintigrafia negati-

va. In quest'ultimo gruppo è stata quindi ipotizzata una mobilitazione asettica ed è stata eseguita revisione-reimpianto *one stage* (Tabella 1). L'esame istologico definitivo è risultato negativo in tutti i pazienti ma in 1/5 pazienti l'esame colturale intraoperatorio è risultato positivo per *Enterococcus faecalis*. Negli altri quattro pazienti l'esame colturale intraoperatorio è risultato negativo e il *follow up* a 18 mesi è risultato negativo per infezione. Il paziente con isolamento colturale di *E. faecalis* è stato sottoposto a terapia antibiotica soppressiva con amoxicillina per 6 mesi. La rivalutazione fino a 18 mesi dopo il termine della terapia antibiotica non ha rilevato segni di recidiva di infezione né fallimento clinico.

Negli altri 31 casi, la presenza di indici di flogosi alterati e di scintigrafia positiva hanno suggerito l'ipotesi di una mobilitazione settica e indotto ad attuare una procedura *two stage* in 28 casi (90%) e artrodesi artroplastica secondo Girdlestone in 3 casi (10%) (Tabella 2). L'esame al congelatore è risultato positivo in 29/31 casi, mentre l'istologia

Tabella 1 - Pazienti sottoposti a revisione-reimpianto *one stage*: risultati della scintigrafia con leucociti marcati, valutazione anatomo-patologica e microbiologica.

Pazienti sottoposti a revisione <i>one stage</i> : 5 casi	Test positivo	Test negativo
Scintigrafia con leucociti marcati	0	5
Esame al congelatore: leucociti >5 per 5 campi 400X	0	5
Esame istologico	0	5
Microbiologia: esame colturale	Coltura positiva: 1 caso <i>Enterococcus faecalis</i> : terapia antibiotica soppressiva. Guarito ad un <i>follow up</i> di 18 mesi	Coltura negativa: 4 casi

Tabella 2 - Pazienti sottoposti a revisione *two stage* (28 casi) o artrodesi (3 casi). Risultati della scintigrafia con leucociti marcati, dell'esame istologico, e dell'esame microbiologico, all'espianto della protesi.

Pazienti (31)	Test positivo	Test negativo
Scintigrafia	31	0
<i>Frozen section</i>	29	2
Esame istologico	27	4
Esame microbiologico	Coltura positiva: 23 casi Gram positivi: 17 - <i>Staphylococcus epidermidis</i> meticillino-resistente: 4 - Stafilococchi coagulasi negativi meticillino-resistenti: 4 - <i>S. aureus/epidermidis</i> meticillino-sensibile: 3 - Altro: 6 Gram negativi: 6; - <i>Salmonella spp</i> : 1 - <i>Escherichia coli</i> : 1 - <i>Proteus spp</i> : 1 - <i>Pseudomonas spp</i> : 3	Coltura negativa: 8 casi

definitiva è risultata positiva (membrane tipo II o III) in 27/31 pazienti. In caso di *frozen section* la sensibilità e la specificità sono risultate rispettivamente pari al 90% e 100%, mentre PPV e NPV sono risultate rispettivamente pari al 100% e 57%. In caso di esame istologico, invece, la sensibilità è risultata dell'84%, la specificità del 100%, il PPV del 100%, e il NPV del 44%. L'esame colturale è risultato positivo in 23/31 (74%) pazienti con isolamento di Gram positivi in 17 e di Gram negativi in 6. La resistenza a meticillina tra gli stafilococchi è risultata elevata (8/11, 72%). Tutti i pazienti con positività dell'esame colturale sono stati sottoposti a terapia antibiotica mirata per 8 settimane (per via endovenosa per le prime 2 settimane).

I pazienti con negatività dell'esame colturale sono stati sottoposti a terapia antibiotica empirica ad ampio spettro. I pazienti trattati con approccio *two stage* sono stati poi rivalutati al momento del reimpianto (Tabella 3) dopo terapia antibiotica correttamente eseguita, in assenza di

segni clinici di infezione e miglioramento degli indici di flogosi: VES media 27 mm/1^a ora (range 4-48), PCR media 0,46 mg/dl (range 0,11-1,3). È stata ripetuta una scintigrafia pre intervento in 24/28 casi e in 2 (8%) di questi è stata rilevata ancora captazione. L'esame estemporaneo al congelatore eseguito al momento del reimpianto è risultato ancora positivo in 3 (11%) casi, mentre l'esame istologico definitivo è risultato ancora positivo in 7 casi (25%). Valutando i dati microbiologici, l'esame colturale è risultato negativo in 25 casi e positivo in 3, con isolamento di *Staphylococcus epidermidis* meticillina-resistente (MRSE) in 1 caso e di stafilococco coagulasi negativo negli altri 2.

I pazienti sono stati trattati con terapia soppressiva mirata. Due pazienti risultavano guariti a 18 mesi di *follow up* dalla fine del trattamento soppressivo; il paziente con isolamento di MRSE è risultato invece un fallimento clinico per persistenza di infezione nonostante il trattamento antibiotico protratto. Nel *follow up* dei pazienti

Tabella 3 - Pazienti sottoposti a revisione *two stage*. Risultati della scintigrafia con leucociti marcati, dell'esame istologico, e dell'esame microbiologico, al reimpianto.

Reimpianto in pazienti sottoposti a <i>two stage</i> : 28 casi	Test positivo	Test negativo
Scintigrafia con leucociti marcati (eseguita in 24/28 pazienti)	2	22
Frozen section (28 pazienti)	3	25
Esame istologico (28 pazienti)	7	21
Esame microbiologico (28 pazienti)	Coltura positiva: 3 casi MRSE: 1 stafilococco coagulasi negativo: 2*	Nessun isolamento: 25 casi**

*2 pazienti con isolamento di stafilococco coagulasi negativo sono stati sottoposti a terapia antibiotica soppressiva con risoluzione dell'infezione e assenza di recidiva dopo 18 mesi di *follow up*. **1 paziente ha presentato recidiva della infezione durante il *follow up*.

Tabella 4 - Pazienti con fallimento microbiologico (esame colturale positivo all'espianto) o fallimento clinico (recidiva di infezione al *follow up*).

	Tipo di intervento	Scintigrafia	Esame al congelatore	Esame istologico	Esame colturale	Follow up
Paziente 1	<i>One stage</i>	negativa	negativa	negativa	Positivo: Enterococcus faecalis	Guarito dopo terapia soppressiva
Paziente 2	<i>Two stage</i>	positiva	positiva	positiva	negativo	Non eseguita terapia soppressiva. Fallimento per recidiva
Paziente 3	<i>Two stage</i>	negativa	negativo	positivo	MRSE	Fallimento nonostante terapia soppressiva
Paziente 4	<i>Two stage</i>	negativa	positivo	positivo	Stafilococco coagulasi negativo	Guarito dopo terapia soppressiva
Paziente 5	<i>Two stage</i>	positiva	negativo	negativo	Stafilococco coagulasi negativo	Guarito dopo terapia soppressiva

con coltura negativa al reimpianto è stata poi documentata una recidiva di infezione (Tabella 4). In questo paziente, la scintigrafia, la *frozen section* e l'esame istologico risultavano ancora positivi al reimpianto ma, data la negatività dell'esame colturale, non era stata prescritta terapia antibiotica soppressiva. Analizzando i risultati dell'anatomia patologica al reimpianto, considerando le discordanze evidenziate nei pazienti con fallimento (Tabella 4), la sensibilità e la specificità dell'esame istologico al congelatore si riducono rispettivamente al 67% e al 96%, il PPV al 67%, il NPV al 96%; la sensibilità e la specificità dell'esame istologico si riducono al 75% e all'88%, mentre PPV e NPV al 50% e al 95% rispettivamente.

■ DISCUSSIONE

Gli interventi di protesi ortopedica sono in continuo incremento, con conseguente aumento anche del numero di revisioni [1, 16]. La distinzione tra mobilizzazione da causa meccanica o settica è importante ai fini terapeutici: il trattamento delle infezioni è infatti complesso e prevede l'associazione di terapia antibiotica e chirurgica [4, 17]. Abbiamo riportato la nostra esperienza con l'impiego della scintigrafia con leucociti marcati nell'ambito degli accertamenti pre operatori e valutazione anatomo-patologica intraoperatoria in pazienti sottoposti a revisione protesica. In 5 casi sono risultati negativi sia la scintigrafia che l'esame estemporaneo al congelatore. Questi pazienti, nell'ipotesi di mobilizzazione asettica, sono stati trattati con strategia *one stage* (in realtà un paziente presentava infezione occulta con isolamento intraoperatorio di *E. faecalis*, trattata con successo con amoxicillina in terapia soppressiva per 6 mesi). Il *follow up*, fino a 18 mesi dopo la sospensione della terapia antibiotica, è risultato negativo per recidiva di infezione. Molti altri studi hanno segnalato infezioni occulte trattate come mobilizzazioni asettiche con tecnica *one stage* verosimilmente per presenza di scarsa flogosi non evidenziata dalla clinica e dagli esami strumentali (18-19). Riteniamo pertanto importante, alla luce dei dati riportati dalla nostra piccola esperienza e dai dati di letteratura, consigliare di effettuare esami colturali intraoperatori anche durante le revisioni *one stage* per poter eventualmente impostare una terapia antibiotica soppressiva mirata.

Nei 31 pazienti con scintigrafia positiva è stata attuata una procedura *two stage* (28 casi) o, in caso di grave compromissione ossea, artrodesi-artroplastica secondo Girdlestone (3 casi). Sono stati rilevati 2 falsi negativi all'esame estemporaneo al congelatore e 4 falsi negativi all'esame istologico definitivo. Sensibilità e specificità sono risultate rispettivamente pari al 90% e al 100% per la *frozen section* all'84% e al 100% per l'esame istologico. L'identificazione microbiologica è stata ottenuta in 23 casi. Questi dati evidenziano come, soprattutto nei casi dubbi, sia importante associare le diverse metodiche. Il riscontro di una scintigrafia positiva e di flogosi ai preparati anatomo-patologici ha supportato la necessità di un trattamento antibiotico e di una procedura *two stage* anche in caso di esame colturale negativo, mentre nei pazienti con valutazione istologica negativa, la scintigrafia positiva e l'esame colturale hanno confermato l'ipotesi di mobilizzazione settica. Nei casi trattati con tecnica *two-stage*, la stessa procedura diagnostica - scintigrafia con leucociti marcati (in 24 casi), valutazione anatomo-patologica con *frozen section*, esame istologico e colturale (in tutti i pazienti) - è stata ripetuta durante il secondo step (rimozione *spacer* e reimpianto artroprotesi). In questa fase i risultati ottenuti sono stati di più difficile interpretazione forse per la presenza di *spacer* antibiotato che potrebbe aver creato flogosi locale aspecifica. La classificazione delle membrane periprotetiche è stata infatti validata in base all'esame del tessuto di interfaccia osso-protesi ma mancano dati certi relativi alla applicabilità in caso di *spacer* antibiotato [14, 15]. Anche il risultato della scintigrafia con leucociti marcati (ancora debolmente captante in 2 casi) potrebbe essere stato alterato sia dalla presenza di *spacer* sia dal breve intervallo intercorso dal precedente intervento di espian-to [20, 21]. Nella nostra esperienza, *frozen section* ed esame istologico si sono rivelati test utili per guidare la scelta del tipo di intervento: *one stage* versus *two stage* (Tabelle 1 e 2), ma sono invece risultati meno efficaci al momento del reimpianto per confermare la risoluzione dell'infezione (Tabelle 3 e 4). Durante il reimpianto la sensibilità e la specificità dell'esame estemporaneo al congelatore e dell'esame istologico si riducono al 67% e al 96%, e al 75% e 88%, rispettivamente. I test di anatomia patologica potrebbero essere risultati errati in particolare per falsi negativi in

caso di infezioni da germi a bassa virulenza che determinano una lievissima flogosi [22]. In due pazienti, con esame colturale positivo durante il secondo step (rimozione dello *spacer* e reimpianto dell'artroprotesi), la terapia antibiotica soppressiva mirata ha determinato guarigione clinica e assenza di recidive al *follow up* di almeno 18 mesi.

Sarebbe forse possibile ipotizzare un trattamento antibiotico soppressivo anche per i pazienti con esame colturale negativo al reimpianto ma con risultati degli esami restanti suggestivi per la presenza di infezione (scintigrafia, *frozen section* ed esame istologico positivi), anche se la scelta di una terapia empirica può essere difficile in realtà, come quella italiana, con alta incidenza di stafilococchi resistenti a meticillina.

■ CONCLUSIONI

La nostra esperienza suggerisce l'utilità di associare la scintigrafia con leucociti marcati e l'esame estemporaneo al congelatore per la scelta del trattamento chirurgico più opportuno delle protesi dolorose, mentre le stesse metodiche offrono dati più incerti al momento del reimpianto nelle procedure *two stage*. L'esame colturale resta il *gold standard*, ma qualora i dati di medicina nucleare e quelli istologici fossero concordi nell'indicare una sospetta infezione, una terapia antibiotica soppressiva potrebbe essere consigliata anche in assenza di isolamento.

Keywords: prosthetic joint infection, radionuclide imaging, frozen section, histology.

RIASSUNTO

La diagnosi differenziale tra mobilitazione settica o asettica di artroprotesi non è sempre agevole. In questo articolo gli autori valutano la possibilità dell'impiego della scintigrafia con leucociti marcati in associazione alla valutazione anatomico-patologica con esame estemporaneo al congelatore (*frozen section*) per la scelta del trattamento: revisione *one stage* in caso di verosimile mobilitazione asettica e *two stage* o artrodesi artroplastica nei casi di sospetta infezione.

È stato condotto uno studio retrospettivo su una coorte di pazienti con protesi dolorosa nell'ambito della casistica del centro di Malattie Infettive e Ortopedia Settica della ASL-2 Regione Liguria, Italia. La correttezza della diagnosi è stata confermata mediante esame colturale, esame istologico definitivo e *follow up* di almeno 18 mesi per escludere recidive.

Nel periodo 2011-2012 sono stati valutati 36 casi, di cui 21 protesi d'anca e 15 di ginocchio. In 5 casi (14%) la scintigrafia e la *frozen section* sono risultate negative e i pazienti sono stati trattati con tecnica *one stage*. Nonostante la negatività dei test deponesse a favore della mobilitazione asettica, in un caso la coltura intraoperatoria è risultata positiva per *Enterococcus faecalis* ed è stata impostata una terapia antibiotica soppressiva con beneficio (*follow up* negativo a 18 mesi). La scintigrafia è risultata positiva nei restanti 31 casi. Nel 10%

di questi è stata effettuata una artrodesi-artroplastica secondo Girdlestone e nel 90% una tecnica *two-stage*. L'esame al congelatore è risultato positivo in 29/31 casi con il 6% di falsi negativi. L'esame istologico al congelatore è risultato positivo in 27/31 casi con il 13% di falsi negativi. L'esame colturale è risultato positivo in 23/31 casi. La sensibilità e la specificità sono risultate pari al 90% e al 100% per la *frozen section* e all'84% e al 100% per l'esame istologico, rispettivamente.

I 28 pazienti sottoposti a *two stage* sono stati rivalutati al reimpianto con i seguenti riscontri: positività della scintigrafia in 2 dei 24 pazienti in cui l'esame è stato effettuato; positività dell'esame estemporaneo al congelatore e dell'esame istologico in 3/28 e in 7/28 pazienti sottoposti all'esame, rispettivamente.

Analizzando i risultati degli esami istologici al reimpianto e considerando i casi di fallimento, i valori di sensibilità e specificità si sono ridotti al 67% e al 96% per l'esame al congelatore e al 75% e 88% per l'esame istologico, rispettivamente.

La nostra esperienza suggerisce la possibilità di associare la scintigrafia con leucociti marcati e l'esame estemporaneo al congelatore all'espianto per la scelta del trattamento chirurgico. Nelle procedure *two stage* le stesse metodiche offrono dati meno certi per la valutazione eseguita pre-reimpianto.

SUMMARY

The differential diagnosis between aseptic loosening or prosthetic joint infection is not always easy. Tc-99m-labelled leucocyte scans, frozen section and histology can help recognise doubtful cases. We report the experience of the Unit for Infectious Diseases and Septic Orthopaedics of the ASL-2 Liguria, Italy, with a Tc-99m-labelled leucocyte scan and intraoperative frozen section to choose the best therapeutic approach: one-stage or two-stage exchange or arthrodesis-arthroplastica. All cases underwent histology and intraoperative cultures to confirm the diagnosis, and the effectiveness of the approach was evaluated at follow up after 18 months. From January 2011 to December 2012, 36 patients were evaluated (21 hip and 15 knee arthroprosthesis). The Tc-99m-labelled leucocyte scan was positive in 31 and negative in 5 patients. Frozen section was negative in 7 patients. Five of them were patients with a negative Tc-99m-labelled leucocyte scan and were treated successfully with one-stage exchange, even if, in one of them, *Enterococcus faecalis* was isolated at replacement and suppressive antibiotic treatment was needed. The other 31 patients were treated with arthrodesis arthroplasty (3 patients) or a two-stage exchange. In

this group the Tc-99m-labelled leucocyte scan was positive in all patients and the frozen section was positive in 29/31 cases with 6% false negative. Histology was positive in 27/31 with 13% of false negative. The sensitivity and specificity value was respectively 90% and 100% in the frozen section, 84% and 100% in histology. Cultures were positive in 23/31 cases. Patients subjected to two-stage exchange were evaluated again during prosthesis replacement but the results of the Tc-99m-labelled leucocyte scan and histology showed unclear results more frequently: the Tc-99m-labelled leucocyte scan was positive in two cases, the frozen section in three and histology in seven in spite of positive culture in three cases and one relapse in a patient with a frozen section and histology positive but negative culture. In the second step sensitivity and specificity were respectively 67% and 96% in the frozen section, 75% and 88% in histology. Finally, our experience suggests the utility of nuclear and histological tests during diagnostic work-up for differential diagnosis of aseptic loosening or prosthetic joint infection. The same tests produce more uncertain data when performed in two-stage exchange during the second step.

■ BIBLIOGRAFIA

- [1] Del Pozo J.L., Patel R. Clinical practice. Infection associated with prosthetic joints. *N. Engl. J. Med.* 361, 787-794, 2009.
- [2] Melvin J.S., Karthikeyan T., Cope R., Fehring T.K. Early failures in total hip arthroplasty - A changing paradigm. *J. Arthroplasty* 29, 1285-1288, 2014.
- [3] Pulido L., Ghanem E., Joshi A., Purtill J.J., Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin. Orthopaed. Rel. Res.* 466, 1710-1715, 2008.
- [4] Zimmerli W., Trampuz A., Ochsner P.E. Prosthetic-joint infections. *N. Engl. J. Med.* 351, 1645-1654, 2004.
- [5] Lazarinis S., Lidgren L., Stefánssdóttir A., W-Dahl A. Consensus document on prosthetic joint infections. *Acta Orthop.* 84, 507-508, 2013.
- [6] Osmon D.R., Berbari E.F., Berendt A.R., et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 56, 1-25, 2013.
- [7] Cooper H.J., Della Valle C.J. Advances in the diagnosis of periprosthetic joint infection. *Expert Opin. Med. Diagn.* 7, 257-263, 2013.
- [8] Esposito S., Leone S., Bassetti M. et al. Italian Guidelines for the diagnosis and infectious disease management of osteomyelitis and prosthetic joint infections in adults. *Infection* 37, 478-496, 2009.
- [9] Esposito S., Leone S. Prosthetic joint infections: microbiology, diagnosis, management and prevention. *Int. J. Antimicrob. Agents* 32, 287-293, 2008
- [10] Della Valle C., Parvizi J., Bauer T.W., et al. Diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J. Am. Acad. Orthopaed. Surg.* 18, 760-70, 2010.
- [11] Trampuz A., Piper K.E., Jacobson M.J. et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N. Engl. J. Med.* 357, 654-663, 2007.
- [12] Gemmel F., Van den Wyngaert H., Love C., Welling M.M., Gemmel P., Palestro C.J. Prosthetic joint infections: radionuclide state-of-the-art imaging. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* 39, 892-909, 2012.
- [13] Tohtz S.W., Muller M., Morawietz L., Winkler T., Perka C. Validity of frozen sections for analysis of periprosthetic loosening membranes. *Clin. Orthopaed. Rel. Res.* 468, 762-768, 2010.
- [14] Morawietz L., Classen R.A., Schroder J.H., et al. Proposal for a histopathological consensus classification of the periprosthetic interface membrane. *J. Clin. Pathol.* 59, 591-597, 2006.
- [15] Krenn V., Morawietz L., Perino G., et al. Revised histopathological consensus classification of joint implant related pathology. *Pathol. Res. Pract.* 210, 779-786, 2014.
- [16] Kurtz S., Ong K., Lau E., Mowat F., Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J. Bone Joint Surg.* 89, 780-785, 2007.
- [17] Puhto A.P., Puhto T.M., Niinimäki T.T., Leppilähti

J.I., Syrjala H.P. Two-stage revision for prosthetic joint infection: outcome and role of reimplantation microbiology in 107 Cases. *J. Arthroplasty* 29, 1101-1104, 2014.

[18] Bori G., Soriano A., Garcia S., et al. Low sensitivity of histology to predict the presence of microorganisms in suspected aseptic loosening of a joint prosthesis. *Mod. Pathol.* 19, 874-877, 2006.

[19] Ribera A., Morata L., Moranas J. Clinical and microbiological findings in prosthetic joint replacement due to aseptic loosening. *J. Infection* 69, 235-243, 2014.

[20] Glaudemans A.W., Galli F., Pacilio M., Signore A.

Leukocyte and bacteria imaging in prosthetic joint infection. *Eur. Cell Mater.* 25, 61-77, 2013.

[21] Love C., Marwin S.E., Palestro C.J. Nuclear medicine and the infected joint replacement. *Semin. Nucl. Med.* 39, 66-78, 2009.

[22] Bori G., Soriano A., Garcia S., Gallart X., Malofre C., Mensa J. Neutrophils in frozen section and type of microorganism isolated at the time of resection arthroplasty for the treatment of infection. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 129, 591-505, 2009.