



Il ruolo della PET/TC con [18F]FDG nella diagnosi e nel trattamento della pseudoartrosi settica

Role of [18F]FDG PET/CT in the diagnosis and management of infected non-union

Stefania Zini¹ (foto), Leda Staletti², Lorenzo Di Mento², Emiliano Malagoli², Lidija Antunovic³, Alexander Kirienko², Marco Berlusconi²

¹ Scuola di Specializzazione in Ortopedia e Traumatologia, Università Degli Studi di Palermo; ² UO di Traumatologia, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, Milano; ³ UO di Medicina Nucleare, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, Milano

Riassunto

Introduzione. La pseudoartrosi settica è una patologia complessa la cui diagnosi è spesso complessa. A oggi, non esiste, un metodo efficace per determinare la presenza di un'infezione prima del trattamento chirurgico. Lo scopo del nostro studio è valutare se la PET/TC con [18F]FDG possa essere considerata uno strumento affidabile per la diagnosi e la gestione di una pseudoartrosi settica.

Materiali e metodi. Tra gennaio 2011 e ottobre 2019, presso l'UO di Traumatologia 2 dell'Istituto Clinico Humanitas di Rozzano (MI), abbiamo condotto uno studio retrospettivo su 70 pazienti sottoposti, in sede di valutazione preoperatoria, a PET/TC con [18F]FDG per escludere una pseudoartrosi settica. Le immagini della PET/TC con [18F]FDG sono state interpretate secondo parametri visivi e semiquantitativi. L'esame culturale e il follow-up sono stati utilizzati per stabilire la diagnosi conclusiva.

Risultati. La diagnosi conclusiva ha evidenziato 41 pazienti con pseudoartrosi asettica e 29 pazienti con pseudoartrosi settica. Abbiamo riscontrato una sensibilità del 80%, una specificità del 63%, un VPP del 61%, un VPN dell'81% e un'accuratezza del 70%. I rapporti di verosimiglianza sono stati (LR+) 2,17 e (LR-) 0,33. La probabilità pre-test è stata del 42%.

Conclusioni. A oggi, rimane controverso quale possa essere il ruolo della PET/TC con [18F]FDG nella diagnosi di una pseudoartrosi settica. Si è dimostrata una metodica molto sensibile, con valori predittivi negativi elevati, ma modestamente specifica. Ulteriori studi sono necessari al fine di ottenere un algoritmo diagnostico standardizzato, in pazienti con pseudoartrosi settiche.

Parole chiave: pseudoartrosi, frattura, infezione, PET/TC con [18F]FDG

Summary

Background. The diagnosis of an infected non-union is often difficult. Nowadays there is no effective method to determine the presence of an infection prior to surgical treatment. The purpose of this study is to evaluate the role of [18F]FDG PET/CT in the diagnosis and management of infected non-union.

Materials and methods. A retrospective study was performed in a cohort of 70 patients who had undergone a preoperative [18F]FDG PET/CT scanning to exclude an infected non-union between January 2011 and October 2019. [18F]FDG PET/CT images were interpreted both visually and semi-quantitatively. Diagnosis of infection was based on surgical deep cultures and clinical follow-up.

Ricevuto: 8 aprile 2020
Accettato: 18 giugno 2021

Corrispondenza

Stefania Zini

Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia,
Policlinico San Pietro, Ponte San Pietro (BG)
E-mail: stefaniazini@hotmail.it

Conflitto di interessi

Stefania Zini dichiara di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Zini S, Staletti L, Di Mento L, et al. Il ruolo della PET/TC con [18F]FDG nella diagnosi e nel trattamento della pseudoartrosi settica. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2022;48:35-44; <https://doi.org/10.32050/0390-0134-379>

© Copyright by Pacini Editore Srl



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Results. Final diagnosis demonstrated a total of 41 aseptic non-unions and 29 septic non-unions. [18F]FDG PET/CT revealed a sensitivity of 80 %, a specificity of 63 %, a PPV of 61 %, a NPV of 81 %, and accuracy of 70%. The likelihood ratio was (LR+) 2,17 and (LR-) 0,33. Pre-test probability was 42%.

Conclusion. Controversial still remains the role of [18F]FDG PET/CT in the detection of infected non-unions. It has high sensitivity and NPV, but low specificity. Larger prospective studies should be executed to provide an useful diagnostic flowchart in patients with septic non-union.

Key words: non-union, fracture, infection, [18F]FDG PET/CT

Introduzione

La pseudoartrosi settica è una patologia complessa, caratterizzata da una grave limitazione funzionale e il cui trattamento impone terapie prolungate e costose, che incidono in modo significativo sulle attività psico-sociali del paziente. Uno studio recente, infatti, ha dimostrato che la riduzione della qualità della vita è maggiore nei pazienti affetti da pseudoartrosi settiche che in pazienti con diabete, ictus o HIV ¹. Sono pertanto essenziali, una buona comunicazione con il paziente e la definizione di obiettivi terapeutici personalizzati ².

Attualmente, non esiste una definizione universalmente riconosciuta di pseudoartrosi settica. Molti autori utilizzano una nozione pragmatica, qualificandola come una frattura che non guarisce senza un intervento esterno e la simultanea presenza di agenti patogeni nel sito di pseudoartrosi, dopo un periodo di 6-8 mesi ^{3,4}.

Negli adulti una pseudoartrosi settica può manifestarsi in seguito alla presenza di un mezzo di sintesi infetto, a una frattura esposta, o, raramente, a una disseminazione ematogena di un germe. Una lesione esposta è la causa più frequente ⁵, anche se, il recente entusiasmo per il trattamento cruento delle fratture ha portato a un aumento delle pseudoartrosi infette post-chirurgiche ⁶. La tibia è l'osso più frequentemente interessato ^{5,7} e gli agenti patogeni più comunemente coinvolti sono gli stafilococchi: lo *Staphylococcus aureus* e gli stafilococchi coagulasi-negativi ⁸.

Determinare la presenza di un'infezione all'interno dell'osso è il primo passo nel trattamento di una pseudoartrosi settica, ma la diagnosi è spesso complessa. Idealmente, il chirurgo vorrebbe sapere se il sito di frattura sia colonizzato o meno, prima di eseguire l'intervento chirurgico, ma a oggi non esiste un metodo efficace per valutare, anticipatamente, la presenza di un'infezione. Attualmente, la diagnosi di una pseudoartrosi settica si basa su un accurato esame clinico, test di laboratorio, diagnostica per immagini ed esami colturali ⁹. Il *gold standard* per la diagnosi di infezione rimane l'isolamento di uno o più agenti patogeni ottenuti dal sito di pseudoartrosi ¹⁰. Vista l'importanza dell'esame colturale, anche le condizioni e la tecnica di acquisizione dei campioni sono state regolamentate. Viene raccomandato un numero di 3-5 campioni di tessuto

provenienti dal sito di pseudoartrosi, dall'alesaggio del canale midollare e dal fluido articolare/sinovia, se adiacente a un'articolazione ¹¹. La diagnosi batteriologica può, in alcuni casi, rivelarsi difficile. Fino a un terzo dei pazienti con evidenza clinica di infezione presenta esami colturali negativi ¹². Questo può essere spiegato dall'incapacità di isolare i microrganismi, in quanto annidati all'interno di una matrice protettiva e adesiva, il biofilm ¹³. La creazione di queste comunità di batteri, spesso resistenti agli antibiotici, aumenta le difficoltà di diagnosi e trattamento dell'infezione, motivo per cui, recentemente, è stato introdotto l'uso di onde ultrasoniche a bassa intensità (sonicazione) per distruggere il biofilm e consentire l'isolamento di agenti patogeni dalla superficie degli impianti rimossi ¹⁴. Un'altra causa di esami colturali negativi in pazienti francamente settici è la recente esposizione ad antibioticoterapia a largo spettro. In un paziente con pseudoartrosi settica, la terapia antibiotica dovrebbe essere sospesa, compatibilmente con il quadro clinico del paziente, almeno 2 settimane prima di eseguire l'esame colturale.

Clinicamente segni e sintomi di un'infezione sono arrossamento, tumefazione, dolore e dolorabilità, secrezioni purulente, nonché sintomi sistemici quali febbre, malessere e spossatezza.

I biomarcatori sierici utilizzati sono la conta dei globuli bianchi (WBC), la proteina c-reattiva (PCR) e la velocità di eritrosedimentazione (VES). Come recentemente dimostrato l'aumento simultaneo di questi tre biomarcatori ha un alto valore predittivo positivo per infezione ¹⁰.

Esistono numerose modalità di imaging, utilizzate nella diagnosi e nel monitoraggio di una pseudoartrosi settica. Una serie completa degli esami radiografici del paziente, che descriva accuratamente il processo patologico dal trauma iniziale fino allo stato attuale della frattura, è di fondamentale importanza. L'esame radiografico ha molti vantaggi, poiché è sempre disponibile, ha un basso costo e un'esposizione alle radiazioni limitata; tuttavia sottostima l'entità del coinvolgimento osseo, fornendo informazioni minime sui tessuti molli ¹⁵. La TAC è efficace per determinare l'estensione del coinvolgimento osseo (osteite, trabecole necrotiche e sequestri) e documentare lo stato dei dispositivi di fissazione, ma non è sensibile al rilevamento

di un'infezione. La risonanza magnetica viene utilizzata per valutare i tessuti molli nel sito di pseudoartrosi e le strutture cartilaginee e legamentose delle articolazioni adiacenti. Tuttavia, la sensibilità e la specificità della risonanza magnetica sono spesso inadeguate per il rilevamento di infezioni. In entrambe le metodiche la presenza dei mezzi di sintesi crea degli artefatti, che compromettono la qualità delle immagini, rendendo difficoltosa la diagnosi¹⁶.

La scintigrafia ossea con leucociti marcati è una delle prime tecniche di medicina nucleare utilizzate ed è, ancora oggi, una dei principali strumenti di diagnosi per le infezioni del sistema muscoloscheletrico, con valori di accuratezza diagnostica del 65-80%¹⁷; ma l'invasività, la complessità nella preparazione del radiofarmaco, il costo e l'elevata esposizione alle radiazioni ha portato a limitarne l'utilizzo¹⁷⁻¹⁹.

Laddove siano necessarie immagini più accurate, per diagnosticare e monitorare una pseudoartrosi settica, molti centri hanno iniziato a utilizzare la PET/TC con [18F]FDG. La tomografia a emissione di positroni (o PET, dall'inglese *Positron Emission Tomography*) è una tecnica tomografica ad alta risoluzione che consente la localizzazione dell'accumulo del radiofarmaco, il fluorodesossiglucosio [18F]FDG. Il [18F]FDG viene trasportato nelle cellule tramite trasportatori di glucosio. L'aumentato accumulo di [18F]FDG nei processi infiammatori è presumibilmente dovuto ad un numero maggiore di trasportatori di glucosio e a una maggiore espressione di questi trasportatori da parte di cellule infiammatorie attivate²⁰.

Le immagini PET/TC vengono analizzate da due punti di vista: visivo e semiquantitativo.

- **Analisi visiva:** le immagini PET vengono analizzate visivamente individuando le aree di aumentato accumulo del radiofarmaco, valutandone i pattern di distribuzione (focale, lineare, diffuso) e d'intensità e confrontandole con aree di distribuzione fisiologica. Le informazioni ottenute dalle immagini PET vengono, poi, integrate con quelle ottenute dalle immagini TC co-registrate.
- **analisi semiquantitativa:** il parametro utilizzato è il SUVmax (*Maximum Standardized Uptake Value*) che rappresenta, in termini numerici, l'intensità di accumulo del radiofarmaco nell'area interessata.
- Lo scopo del nostro studio è valutare se la PET/TC con [18F]FDG possa essere considerata uno strumento affidabile per la diagnosi e la gestione di una pseudoartrosi settica, in modo da facilitarne, nel minor tempo possibile, il trattamento medico e chirurgico.

Materiali e metodi

Questo studio è stato approvato dal comitato etico del nostro istituto.

Pazienti

Tra gennaio 2011 e ottobre 2019, presso l'UO di Traumatologia 2 dell'Istituto Clinico Humanitas di Rozzano (MI), abbiamo condotto uno studio retrospettivo su 70 pazienti sottoposti, in sede di valutazione preoperatoria, a PET/TC con [18F]FDG per escludere una pseudoartrosi settica. Di ogni paziente sono stati analizzati dati demografici, dati clinici, test di laboratorio, tipo di frattura, trattamenti chirurgici eseguiti, risultati microbiologici intraoperatori e outcome funzionale post-operatorio. Tutti i pazienti inclusi nello studio sono stati indirizzati alla PET/TC con [18F]FDG da chirurghi facenti parte della stessa unità operativa. I pazienti inclusi sono stati trattati per il trauma iniziale sia nel nostro ospedale sia in altri centri traumatologici. L'esame colturale ed il follow-up clinico, radiologico e di laboratorio sono stati utilizzati per stabilire la diagnosi conclusiva.

PET/TC con [18F]FDG

Le immagini della PET/TC con [18F]FDG sono state interpretate secondo parametri visivi e semiquantitativi da un medico specialista in medicina nucleare e da un radiologo esperto nell'imaging muscoloscheletrico. Le immagini sono state acquisite 60 ± 5 minuti dopo la somministrazione di [18F]FDG, utilizzando uno scanner PET/TC integrato. Sono stati impiegati lo scanner Siemens Biograph LS 6 (Siemens, Monaco, Germania), dotato di cristalli LSO e TC a 6 sezioni e lo scanner GE Discovery PET/TC 690, dotato di cristalli LYSO e TC a 64 sezioni (General Electric Healthcare, Waukesha, WI, USA). Le immagini PET/TC sono state analizzate da un punto di vista sia visivo, sia semiquantitativo. L'analisi dei parametri visivi è stata eseguita, in una prima fase, esaminando separatamente i risultati PET e TC. In seguito alla valutazione indipendente dei singoli componenti è stato applicato un approccio *all-in-one* alle immagini PET/TC. Per l'analisi semiquantitativa, sono state impostate delle aree di interesse (*regions of interest*, ROI) nel tessuto bersaglio (cioè, il sito di pseudoartrosi) e nell'arto controlaterale (cioè, sfondo). Il principale parametro semiquantitativo utilizzato è stato il SUVmax. Infine, sono stati valutati, congiuntamente, i risultati delle analisi visive e semiquantitative, classificando come positivi quegli esami in cui erano presenti parametri suggestivi per fenomeni infiammatori di tipo infettivo e negativi quegli esami in cui tali parametri non erano presenti.

Trattamento

Gli obiettivi del trattamento dei pazienti con esame clinico, test di laboratorio e imaging suggestivi di infezione, sono stati: identificazione dell'agente patogeno mediante prelievi intraoperatori dal sito di pseudoartrosi, *debridement*, gestione dello spazio morto, ripristino dei tessuti molli, te-

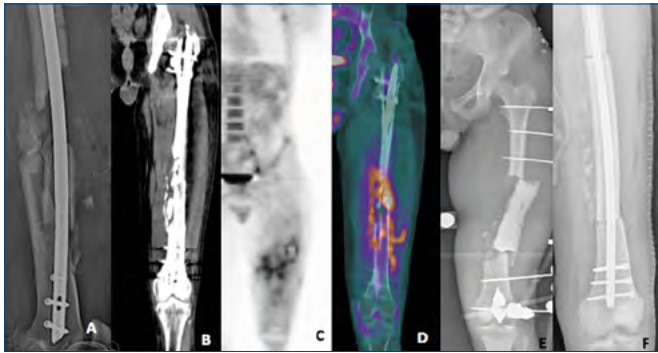


Figura 1. Uomo di 22 anni coinvolto in un incidente motociclistico, con fratture alla pelvi, al femore e alla falange ungueale del primo dito della mano. Abbiamo trattato le fratture dell'acetabolo con doppia placca da ricostruzione 3.5 e la frattura del femore con chiodo endomidollare anterogrado (AFN). Le fratture della falange distale del primo dito della mano è stata trattata dall'équipe della chirurgia della mano. Quattro mesi dopo l'intervento di inchiodamento endomidollare, sono state eseguite una radiografia (A) e una TC (B) del femore sinistro. In entrambe le immagini non è stata notata la formazione di callo osseo. Dalle immagini della PET (C) e della PET/TC con $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ (D) è stato osservato un aumento di captazione del radiofarmaco a livello della diafisi femorale che interessa l'interfaccia osso-mezzo di sintesi, i tessuti molli circostanti e il ginocchio. Tali immagini erano suggestive per un'infezione. Abbiamo, quindi, deciso di rimuovere i mezzi di sintesi ed eseguire una resezione secondo la tecnica di Masquelet: debridement, resezione ossea, posizionamento dello spaziatore antibiotato e fissazione esterna (E). Dopo 6 settimane, posizionamento di innesto autologo e da cadavere e sintesi con chiodo endomidollare (F).

rapia antibiotica mirata gestita con i colleghi infettivologi e ricostruzione e stabilizzazione ossea.

- Pseudoartrosi settiche del femore: trattate in due tempi secondo la tecnica di Masquelet; in un primo tempo è stata eseguita la rimozione dei mezzi di sintesi, se presenti. A un accurato debridement, è seguito il posizionamento di uno spaziatore di cemento antibiotato (o meno frequentemente, di perle antibiotate) e la temporanea stabilizzazione con fissatore esterno. Dopo 6-12 settimane di terapia antibiotica, con i marker infiammatori prossimi a livelli di normalità, la membrana biologica è stata incisa, lo spaziatore rimosso e il resto della membrana e la relativa riserva dei fattori di crescita lasciati in situ. Il deficit osseo è stato, quindi, gestito mediante l'applicazione di sostituto d'osso autologo da cresta iliaca e/o RIA, cellule mesenchimali e stecche d'osso di banca. La stabilità meccanica dell'impianto è stata ottenuta mediante un chiodo endomidollare o una placca (Fig. 1).

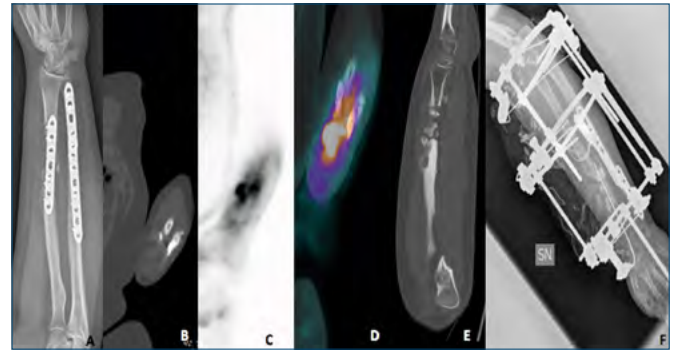


Figura 2. Uomo di 26 anni in seguito ad un incidente d'auto riporta una frattura biossea di avambraccio. Eseguiti i controlli radiografici di routine abbiamo diagnosticato una frattura bifocale di ulna e una frattura pluriframmentaria di radio. Abbiamo trattato le fratture con una doppia placca LCP da 3.5 all'ulna e una placca LCP 3.5 al radio. Dopo 6 mesi il paziente ha eseguito un controllo radiografico (A) e una TC (B) dell'avambraccio sinistro. A livello del radio è stata evidenziata la mancanza di callo osseo. La PET (C) e la PET/TC con $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ (D) hanno mostrato un aumento della captazione del radiofarmaco a livello della diafisi radiale, suggestivo per una pseudoartrosi settica. In seguito abbiamo rimosso le placche ed eseguito esami colturali su prelievi intraoperatori (E). Per l'intervento finale è stato eseguito un accurato debridement, con resezione ossea, l'utilizzo di un sostituto osseo, un'osteotomia radiale prossimale e l'applicazione di un fissatore esterno secondo Ilizarov.

- Pseudoartrosi settiche dell'omero: trattate con innesto d'osso autologo e fissazione interna; sono stati eseguiti un meticoloso debridement, lavaggi abbondanti, la rimozione dei mezzi di sintesi, se presenti. Infine, sono stati effettuati l'innesto di tessuto osseo prelevato da cresta iliaca e la sintesi con placca o chiodo endomidollare.
- Pseudoartrosi settiche di tibia e avambraccio: trattate con metodica di Ilizarov; dopo un accurato debridement, è stato posizionato il fissatore esterno circolare con fili di Kirschner e half-pin. Qualora fosse stato presente un importante difetto osseo, è stato necessario eseguire un trasporto osseo e una corticotomia trasversale a livello metafisario. La distrazione è iniziata circa 5 giorni dopo, con un ritmo di 1 mm al giorno, fino al raggiungimento del docking site. È stato consentito un carico a tolleranza fin da subito. L'avanzamento della distrazione, la maturazione del callo e la correzione di qualsiasi deformità sono stati monitorati con esami radiografici seriati (Figg. 2, 3).

I pazienti giudicati non settici sono stati trattati per la sola pseudoartrosi: profilassi antibiotica, rimozione dei mezzi

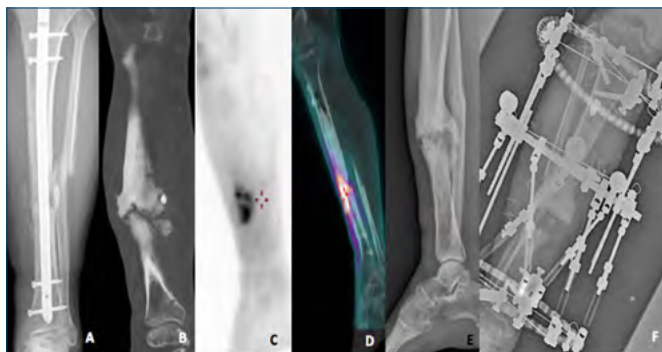


Figura 3. Uomo di 44 anni coinvolto in un incidente motociclistico. Viene trattato con fissatore esterno, in un altro ospedale, per una frattura biossea esposta di gamba. Giunto alla nostra attenzione, un mese dopo, abbiamo convertito il fissatore esterno in chiodo endomidollare di tibia (CTN). Sei mesi dopo ha eseguito un controllo radiografico (A) e una TC (B) della gamba destra. Si evidenzia un callo esuberante e la presenza di una pseudoartrosi ipertrofica. La PET (C) e la PET/TC con [18F]FDG (D) hanno evidenziato un aumento della captazione di [18F]FDG a livello della diafisi tibiale destra, suggestivo per infezione. Abbiamo provato a trattare la pseudoartrosi rimuovendo il chiodo, eseguendo lavaggi abbondanti e gestendo al meglio i tessuti molli circostanti. Dopo un anno la pseudoartrosi ipertrofica era ancora presente (E). Abbiamo, infine, deciso di trattare il paziente rimuovendo il tessuto osseo necrotico, eseguendo un'osteotomia prossimale di tibia e perone e applicando un fissatore circolare di Ilizarov (F).

di sintesi se in situ, debridement e decorticazione, più o meno innesto di tessuto osseo autologo e fissazione interna. Nondimeno, nel caso in cui durante l'intervento, fossero emersi segni di infezione (osso necrotico, sequestri ossei) sono stati eseguiti: debridement, rimozione dei mezzi di sintesi e loro sonicazione, esami colturali intraoperatori e stabilizzazione temporanea con fissatore esterno. La procedura è stata, quindi, svolta in due tempi.

Analisi statistica

Ogni esame è stato definito vero positivo (VP), falso positivo (FP), vero negativo (VN) e falso negativo (FN) a seconda che l'analisi visiva e semiquantitativa della PET/TC concordasse o meno con la diagnosi finale, stabilita dalle colture intraoperatorie e dal follow-up. Sono stati calcolati la sensibilità, la specificità, il valore predittivo positivo (PPV), il valore predittivo negativo (NPV), l'accuratezza e i rapporti di probabilità positiva e negativa (LR+ e LR-). È stata inoltre stimata la probabilità pre-test [(VP + FN)/tutti i casi], definita come la probabilità di un paziente di aver il disturbo target prima di eseguire un test diagnostico.

Risultati

Pazienti

Una panoramica generale dei pazienti è riportata alla Tabella I.

Nel nostro studio sono stati inclusi 70 pazienti con sospetta pseudoartrosi settica di cui 47 maschi e 23 femmine, con età compresa tra i 14 e gli 85 anni (media: 49 anni). Le sedi interessate sono state in 8 casi (11,4%) gli arti superiori (7 fratture dell'avambraccio e 1 frattura di omero) e in 62 casi (88,6%) gli arti inferiori (28 fratture di femore e 34 fratture di tibia). I pazienti sono stati trattati nel nostro e in altri ospedali in seguito al trauma iniziale, di cui 39 sono state fratture chiuse e 31 fratture esposte. La diagnosi conclusiva, confermata da esami colturali intraoperatori, ha evidenziato un totale di 41 (58,6%) pazienti con pseudoartrosi a settica e 29 (41,4%) pazienti con pseudoartrosi settica. I tipi di pseudoartrosi riscontrati sono elencati, in base ai criteri di Weber, nella Tabella II: 50 pazienti con pseudoartrosi atrofica, 14 con pseudoartrosi ipertrofica, 6 con pseudoartrosi oligotrofica (Tab. II).

Lo *S. aureus* è stato l'agente patogeno più frequentemente isolato. Le infezioni sono state causate da un singolo agente patogeno in 24 pazienti e da più agenti patogeni in 5 pazienti (Tab. III).

In 66 pazienti (94%), la scansione PET/TC con [18F]FDG è stata eseguita in presenza di mezzi di sintesi e in 4 casi in assenza di mezzi di sintesi. La scansione è stata eseguita prima di 120 giorni dall'ultimo intervento chirurgico in 20 casi (8 di questi con una diagnosi finale d'infezione) e dopo 120 giorni nei restanti 50.

Prestazioni diagnostiche della PET/TC con [18F]FDG

Abbiamo riscontrato 23 veri positivi (VP), 26 veri negativi (VN), 15 falsi positivi (FP) e 6 falsi negativi (FN); una sensibilità dell'80%, una specificità del 63%, un VPP del 61%, un VPN dell'81% e un'accuratezza del 70%. I rapporti di verosimiglianza o *Likelihood Ratio* sono stati (LR+) 2,17 e (LR-) 0,33. La probabilità pre-test è stata del 42%.

Discussione

La mancata consolidazione di una frattura rappresenta una delle principali complicanze in traumatologia e la presenza di un'infezione è considerata uno dei fattori prognostici chiave²¹.

È quindi della massima importanza individuare un'infezione nel minor tempo possibile, in modo da facilitarne il trattamento medico e chirurgico. Il nostro studio ha come obiettivo quello di capire se la PET/TC con [18F]FDG possa essere considerata uno strumento affidabile

Tabella I. Caratteristiche di riferimento dei pazienti esaminati.

Caratteristiche di riferimento dei pazienti esaminati				
		Settici (29)	Non settici (41)	Totali (70)
Età (aa)	(media ± DS)	73,9 ± 33,5	50,5 ± 33,5	49 ± 35
Sesso	Maschi	20	27	47
	Femmine	9	14	23
PCR (mg/dL)	(media ± DS)	4,28 ± 13,3	2,17 ± 12,1	3,03 ± 13
Leucociti (/nl)	(media ± DS)	7,84 ± 3,5	7,64 ± 5,5	7,72 ± 10
Sito di pseudoartrosi	Femore	8	20	28
	Omero	0	1	1
	Tibia	17	17	34
	Avambraccio	4	3	7
Presenza di mezzi di sintesi	Sì	26	40	66
	No	3	1	4
Classificazione radiografica	P. atrofica	21	29	50
	P. ipertrofica	6	8	14
	P. oligotrofica	2	4	6
Tipo di frattura	Esposta	20	11	31
	Chiusa	17	22	39
Tempo frattura - PET/TC (gg)	(media ± DS)	339,7	368,6	357
Trattamento iniziale della frattura	Non chirurgico	0	8	8
	Chirurgico	29	33	62
Ultimo intervento chirurgico	< 120gg	8	12	20
	> 120gg	21	29	50
Tempo PET/TC – intervento chirurgico risolutivo (gg)	(media ± DS)	29,8	40	35,7

Tabella II. Classificazione dei pazienti secondo il tipo di pseudoartrosi.

	Tipi di pseudoartrosi				
	No.	VP	VN	FP	FN
Atrofica	50(71,4%)	18(36%)	18(36%)	11(22%)	3(6%)
Oligotrofica	6(8,6%)	2(33,3%)	3(50%)	1(16,7%)	0(0%)
Ipertrofica	14(20%)	3(21,4%)	5(35,8%)	3(21,4%)	3(21,4%)

nella diagnosi di un'infezione delle strutture ossee e dei tessuti molli circostanti una pseudoartrosi. In generale, uno strumento diagnostico, per essere considerato affidabile, dovrebbe bilanciare sensibilità e specificità, al fine di evitare interventi chirurgici non necessari o trattamenti insufficienti nei casi settici. I nostri risultati indicano una sensibilità (80%) e una specificità (63%) simili. Il nostro

studio, in linea con la letteratura²²⁻²⁴, ha evidenziato una buona sensibilità ma una modesta specificità, il che suggerisce che poche pseudoartrosi settiche non sono state rilevate, ma, anche, che soggetti senza malattia sono stati considerati positivi. Inoltre, l'elevato valore predittivo negativo della PET/TC con [18F]FDG (81%), è stato utile per evitare trattamenti chirurgici e antimicrobici inappropriati in

Tabella III. Agenti patogeni rilevati.

Microorganismi rilevati all'esame colturale	Agenti patogeni	
	Risultati della PET/TC con [18F]FDG	
	VP(23)	FN(6)
<i>Staphylococcus aureus</i> (8)	7	1
<i>MRSA</i> (2)	2	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (1)	1	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (2)	2	0
<i>Corynebacterium spp.</i> (2)	1	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (2)	1	1
<i>Enterococcus faecalis</i> (2)	2	0
<i>Enterobacter cloacae</i> (3)	2	1
<i>Staphylococcus capitis</i> (2)	1	1
Polimicrobici (5)	4	1

casi non settici. Secondo i nostri risultati, quindi, la PET/TC con [18F]FDG può essere considerata uno strumento affidabile nel rilevare un'infezione, ma non per escluderla in pazienti effettivamente non infetti.

Un fattore fuorviante è un intervallo di tempo < 120 giorni tra l'ultimo intervento chirurgico e la scansione PET/TC con [18F]FDG. È noto, infatti, che il tessuto cicatriziale postoperatorio e la frattura stessa possono portare a un aumento della captazione di [18F]FDG²⁵; tale captazione tende a normalizzarsi solo 4 mesi dopo un evento traumatico o procedure chirurgiche²⁶. Nel nostro studio, 20 pazienti sono stati sottoposti a PET/TC con [18F]FDG prima di 120 giorni dall'ultima procedura chirurgica. Gli indici di sensibilità e specificità in questi pazienti sono state, rispettivamente, del solo, 62,5% e 50%.

La semplice presenza di mezzi di sintesi può causare un aumento dell'assorbimento focale di [18F]FDG, il che potrebbe rendere difficile la diagnosi differenziale tra un'infezione e un'infiammazione clinicamente significativa^{27,28}. Inoltre in assenza d'infezione, l'accumulo di [18F]FDG può risultare elevato nei siti di pseudoartrosi meccaniche a causa di un anomalo attrito tra i monconi ossei e tra osso e mezzi di sintesi. Nel nostro studio sono stati solo 4, i pazienti sottoposti a studio PET/TC in assenza di impianti metallici. Non abbastanza, per fornire dati significativi.

Sono state riscontrate alcune discrepanze tra le percentuali di accuratezza diagnostica di questo studio e studi precedenti. Schiesser et al. ha descritto una sensibilità, specificità e accuratezza diagnostica rispettivamente del 100%, 87,5% e 95%²⁹. Hartmann et al. ha utilizzato i soli parametri visivi nella valutazione di sospette pseudoartrosi

settiche e ha riscontrato una sensibilità, specificità e accuratezza rispettivamente del 100%, 85% e 91%³⁰. Ciò può essere spiegato dalle diverse modalità di quantificare la captazione e dalle differenti popolazioni prese in esame. Nel nostro studio, infatti, la probabilità pre-test, cioè la probabilità di un paziente di avere un'infezione, prima di eseguire la PET/TC è stata moderata (42%), il che può essere conseguente al fatto che nel nostro istituto, tutti i pazienti con pseudoartrosi, vengono sottoposti a studio PET/TC e non solo quelli con conclamati segni di infezione. Dati simili sono stati riscontrati, nel nostro istituto, in uno studio precedente su pazienti con pseudoartrosi settiche, la cui probabilità pre-test è stata del 53%³¹.

L'aspetto radiografico di una pseudoartrosi ci consente di determinare la stabilità e la vitalità biologica della frattura. È probabile che diverse forme di pseudoartrosi siano responsabili di diversi pattern di captazione di [18F]FDG. In particolare, a pseudoartrosi ipertrofiche sono stati associati valori di captazione del radiofarmaco più elevati³². Nel nostro studio, abbiamo riscontrato 14 pazienti con pseudoartrosi ipertrofiche, di cui 3 FN e 3 FP (Tab. II). In questi casi, la natura ipertrofica della pseudoartrosi potrebbe aver alterato la diagnosi. Sono comunque necessari ulteriori studi per esaminare l'accuratezza diagnostica delle diverse modalità di imaging in pazienti affetti da pseudoartrosi ipertrofiche settiche.

Abbiamo infine classificato le pseudoartrosi settiche in base agli agenti patogeni scatenanti ed è stato notato che la maggior parte dei falsi negativi è associata a batteri a bassa virulenza (*S. epidermidis*, *S. capitis*, *Enterobacter* ed *Enterococcus*) (Tab. III). Dati simili sono stati rilevati in studi su infezioni periprotetichiche causate da microrganismi poco virulenti³³.

La medicina nucleare offre diverse modalità di *imaging* per rilevare un'infezione. Allo stato attuale la scintigrafia con leucociti marcati rimane uno dei metodi più efficaci per identificare un'infezione ossea³⁴⁻³⁶. Recentemente sono stati pubblicati diversi studi sulla capacità della scintigrafia con leucociti marcati di riconoscere un'infezione in pazienti fratturati e sono emersi 3 importanti concetti: (I) il tempo tra l'intervento chirurgico e la scintigrafia non ha influenzato l'accuratezza diagnostica, (II) l'uso concomitante di antibiotici e/o FANS non ha influenzato l'accuratezza diagnostica e (III) la maggior parte dei pazienti con risultati falsi negativi presentavano infezioni scatenate da agenti patogeni a bassa virulenza³⁷. Tuttavia la PET/TC con [18F]FDG offre dei vantaggi rispetto alla scintigrafia con leucociti marcati. Innanzitutto, la preparazione del radiofarmaco, che rappresenta una parte laboriosa e costosa della scintigrafia, è più semplice rispetto a quella dei leucociti marcati; secondo, la PET/TC con [18F]FDG può essere eseguita molto più rapidamente (1 ora) rispetto alla

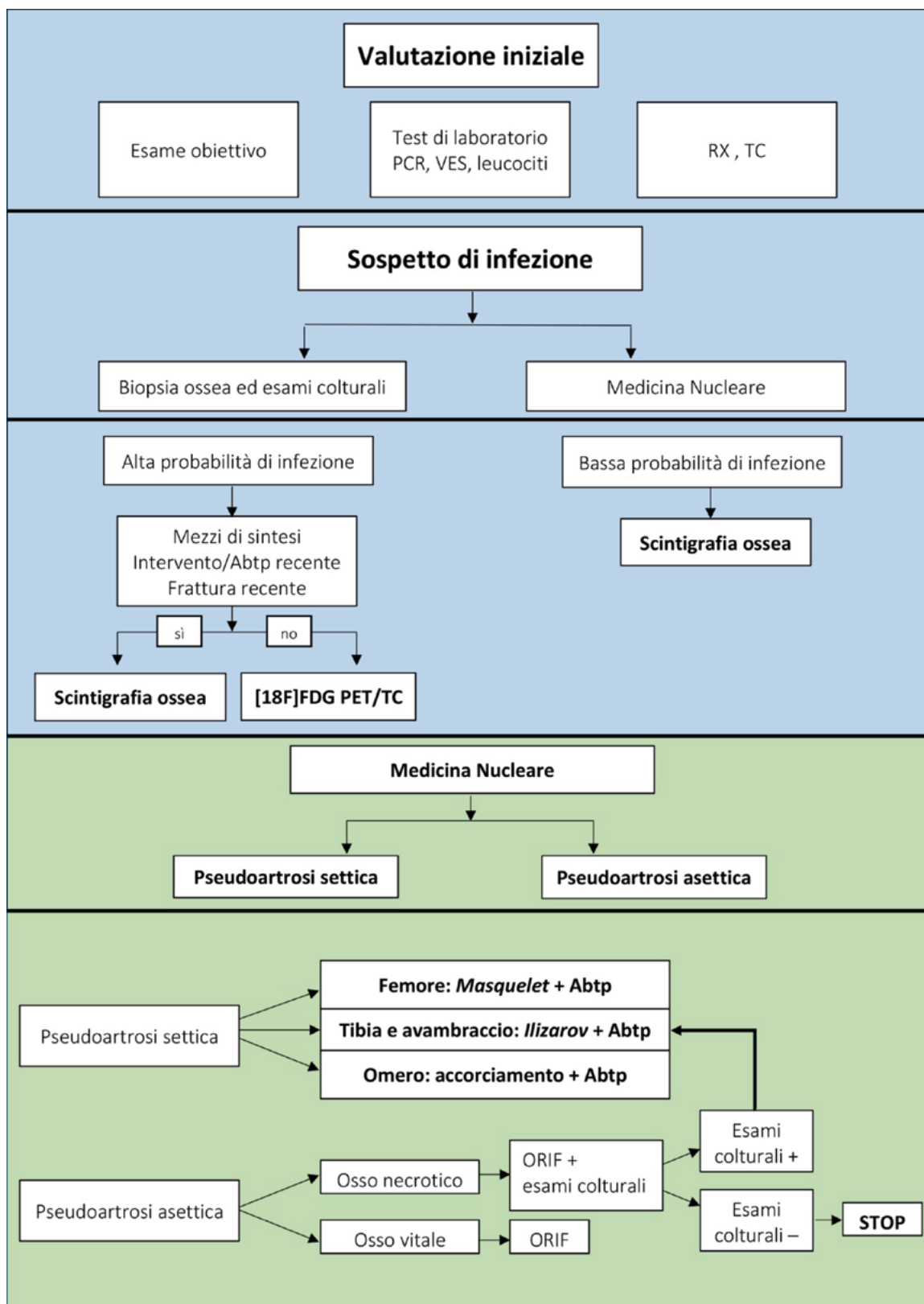


Figura 4 Algoritmo diagnostico e terapeutico per pazienti con sospetta pseudoartrosi settica.

scintigrafia con leucociti marcati, che richiede almeno due scansioni (a 4 e 20-24 ore dopo l'iniezione di radionuclide)³⁷; in terzo luogo, la scintigrafia con leucociti marcati ha bassi valori di accuratezza diagnostica, se utilizzata nelle infezioni dello scheletro assiale²⁸.

A oggi, sono pochi gli studi confronto tra tecniche di imaging differenti e non esiste un approccio uniforme e standardizzato per la diagnosi delle pseudoartrosi settiche. L'algoritmo diagnostico e terapeutico, utilizzato nel nostro istituto, è illustrato nella Figura 4.

Limiti dello Studio

I limiti di questo studio includono, la natura retrospettiva, con i rischi associati, di selezione e classificazione errata, il basso numero di pazienti esaminati e la mancanza di dati per alcuni pazienti (ad esempio PCR). Infine, non siamo riusciti ad eseguire un confronto fra modalità di imaging differenti, paragonandone l'accuratezza diagnostica.

Conclusioni

A oggi, rimane controverso quale possa essere il ruolo della PET/TC con [18F]FDG nella diagnosi di una pseudoartrosi settica. Si è dimostrata una metodica molto sensibile, modestamente specifica e con elevati valori predittivi negativi (81%), importanti per evitare interventi chirurgici non necessari. Questi risultati devono però essere interpretati con cautela quando sono presenti mezzi di sintesi, quando l'intervento chirurgico è stato eseguito di recente (4-6 mesi) o quando è in corso una terapia antibiotica. In questi casi dovrebbero essere considerate altre modalità di imaging. Attualmente non esistono chiari criteri di interpretazione delle immagini fornite dalla PET/TC con [18F]FDG in pazienti con pseudoartrosi settica e la diagnosi continua a basarsi su criteri soggettivi ed esperienza professionale del medico nucleare refertatore. Studi prospettici più ampi e studi confronto tra la PET/TC con [18F]FDG e altre modalità di imaging sono necessari al fine di ottenere un algoritmo diagnostico standardizzato, in pazienti con pseudoartrosi settiche.

Ringraziamenti

Vorrei ringraziare la Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia per avermi supportato con una borsa di studio in questo progetto di studio e ricerca.

Bibliografia

¹ Scottel PC, O'Connor DP, Brinker MR. Time trade-off as a measure of health-related quality of life: long bone nonunions

have a devastating impact. *J Bone Joint Surg [Am]* 2015;97-A:1406-1410. <https://doi.org/10.2106/JBJS.N.01090>

- ² Kanakaris NK, Giannoudis PV. The health economics of the treatment of long-bone non-unions. *Injury* 2007;38(Suppl. 2):S77-84. [https://doi.org/10.1016/s0020-1383\(07\)80012-x](https://doi.org/10.1016/s0020-1383(07)80012-x)
- ³ Bhandari M, Guyatt GH, Swiontkowski MF, et al. A lack of consensus in the assessment of fracture healing among orthopaedic surgeons. *J Orthop Trauma* 2002;16:562-6. <https://doi.org/10.1097/00005131-200209000-00004>
- ⁴ Struijs PA, Poolman RW, Bhandari M. Infected nonunion of the long bones. *J Orthop Trauma* 2007;21:507-511. <https://doi.org/10.1097/BOT.0b013e31812e5578>
- ⁵ Jain AK, Sinha S. Infected nonunions of the long bones. *Clin Orthop* 2005;431:57-65. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000152868.29134.92>
- ⁶ Toh CL, Jupiter JB. The infected nonunion of tibia. *Clin Orthop* 1995;315:170-191.
- ⁷ Ring D, Jupiter JB, Gan BS, et al. Infected nonunion of the tibia. *Clin Orthop* 1999;369:302-311. <https://doi.org/10.1097/00003086-199912000-00032>
- ⁸ Buckley RE, Moran CG, Apivatthakakul T. *AO principles of fracture management*. Noida, (U.P.), India: Thieme Medical and Scientific Publishers Private Limited 2018.
- ⁹ Patzakis MJ, Zalavras CG. Chronic posttraumatic osteomyelitis and infected nonunion of the tibia: current management concepts. *J Am Acad Orthop Surg* 2005;13:417-427. <https://doi.org/10.5435/00124635-200510000-00006>
- ¹⁰ Stucken C, Olszewski DC, Creevy WR, et al. Preoperative diagnosis of infection in patients with nonunions. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95:1409-12. <https://doi.org/10.2106/JBJS.L.01034>
- ¹¹ Zuluaga AF, Galvis W, Saldarriaga JG, et al. Etiologic diagnosis of chronic osteomyelitis: a prospective study. *Arch Intern Med* 2006;166:95-100. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.1.95>
- ¹² Parvizi J, Erkocak OF, Della Valle CJ. Culture-negative periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am* 2014;96:430-436. <https://doi.org/10.2106/JBJS.L.01793>
- ¹³ Parikh MS, Antony S. A comprehensive review of the diagnosis and management of prosthetic joint infections in the absence of positive cultures. *J Infect Public Health* 2016;9:545-556. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2015.12.00>
- ¹⁴ Yano MH, Klautau GB, da Silva CB, et al. Improved diagnosis of infection associated with osteosynthesis by use of sonication of fracture fixation implants. *J Clin Microbiol* 2014;52:4176-4182. <https://doi.org/10.1128/JCM.02140-14>
- ¹⁵ Vijayanathan S, Butt S, Gnanasegaran G, et al. Advantages and limitations of imaging the musculoskeletal system by conventional radiological, radionuclide, and hybrid mo-

- dalities. *Semin Nucl Med* 2009;39:357-368. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2009.07.001>
- 16 Ma LD, Frassica FJ, Bluemke DA, et al. CT and MRI evaluation of musculoskeletal infection. *Crit Rev Diagn Imaging* 1997;38:535-568.
- 17 Nepola JV, Seabold JE, Marsh JL, et al. Diagnosis of infection in ununited fractures. Combined imaging with indium-111-labeled leukocytes and technetium-99m methylene diphosphonate. *J Bone Joint Surg Am* 1993;75:1816-1822. <https://doi.org/10.2106/00004623-199312000-00012>
- 18 Kaim A, Maurer T, Ochsner P, et al. Chronic complicated osteomyelitis of the appendicular skeleton: diagnosis with technetium-99m labelled monoclonal antigranulocyte antibody- immunoscintigraphy. *Eur J Nucl Med* 1997;24:732-738. <https://doi.org/10.1007/BF00879660>
- 19 Palestro CJ, Love C. Radionuclide imaging of musculoskeletal infection: conventional agents. *Semin Musculoskelet Radiol* 2007;11:335-352. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1060336>
- 20 Palestro CJ. FDG-PET in musculoskeletal infections. *Semin Nucl Med* 2013;43:367-376. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2013.04.006>
- 21 Goff TA, Kanakaris NK. Management of infected non-union of the proximal femur: a combination of therapeutic techniques. *Injury* 2014;45:2101-2105. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2014.08.046>
- 22 Govaert GA, Ijpma FFA, McNally M, et al. Accuracy of diagnostic imaging modalities for peripheral post-traumatic osteomyelitis – a systematic review of the recent literature. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1393-1407. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3683-7>
- 23 Wenter V, Muller JP, Albert NL, et al. The diagnostic value of [(18)F] FDG PET for the detection of chronic osteomyelitis and implant-associated infection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:749-761. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3221-4>
- 24 van Vliet KE, de Jong VM, Termaat MF, et al. FDG-PET/CT for differentiating between aseptic and septic delayed union in the lower extremity. *Arch Orthop Trauma Surg* 2018;138,189-194. <https://doi.org/10.1007/s00402-017-2806-8>
- 25 Meyer M, Gast T, Raja S, et al. Increased F-18 FDG accumulation in an acute fracture. *Clin Nucl Med* 1994;19:13-14. <https://doi.org/10.1097/00003072-199401000-00004>
- 26 Loi F, Córdova LA, Pajarinen J, et al. Inflammation, fracture and bone repair. *Bone* 2016;86:119-130. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.02.020>
- 27 Love C, Tomas MB, Tronco GG, et al. FDG PET of infection and inflammation. *Radiographics* 2005;25:1357-1368. <https://doi.org/10.1148/rg.255045122>
- 28 Glaudemans AW, Israel O, Slart RH. Pitfalls and Limitations of Radionuclide and Hybrid Imaging in Infection and Inflammation. *Seminars in nuclear medicine* 2015;45:500-512. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2015.02.005>
- 29 Schiesser M, Stumpe KD, Trentz O, et al. Detection of metallic implant-associated infections with FDG PET in patients with trauma: correlation with microbiologic results. *Radiology* 2003;226:391-8. <https://doi.org/10.1148/radiol.2262011939>
- 30 Hartmann A, Eid K, Dora C, et al. Diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in trauma patients with suspected chronic osteomyelitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:704-714. <https://doi.org/10.1007/s00259-006-0290-4>
- 31 Sollini M, Trenti N, Malagoli E, et al. [18F]FDG PET/CT in non-union: improving the diagnostic performances by using both PET and CT criteria. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:1605-1615. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04336-1>
- 32 Wenter V, Albert NL, Brendel M, et al. [18F]FDG PET accurately differentiates infected and non-infected non-unions after fracture fixation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:432-440. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3528-9>
- 33 Boyle KK, Wood S, Tarity TD. Low-virulence organisms and periprosthetic joint infection-biofilm considerations of these organisms. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2018;11:409-419. <https://doi.org/10.1007/s12178-018-9503-2>
- 34 Brammen L, Palestro C, Sinzinger H. Radionuclide imaging: past, present and future outlook in the diagnosis of infected prosthetic joints. *Hell J Nucl Med* 2015;18 Suppl 1:95-102.
- 35 Govaert GAM, Glaudemans AWJM. Nuclear medicine imaging of posttraumatic osteomyelitis. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2016;42:397-410. <https://doi.org/10.1007/s00068-016-0647-8>
- 36 Govaert GAM, Bosch P, Ijpma FFA, et al. High diagnostic accuracy of white blood cell scintigraphy for fracture related infections: results of a large retrospective single-center study. *Injury* 2018;49:1085-1090. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2018.03.018>
- 37 Glaudemans AW, de Vries EF, Vermeulen LE, et al. A large retrospective single-centre study to define the best image acquisition protocols and interpretation criteria for white blood cell scintigraphy with 99mTc-HMPAO-labelled leukocytes in musculoskeletal infections. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:1760-1769. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2481-0>