



Un caso di osteomielite acuta: il punto sulla diagnosi e la terapia

Chiappini E, Lazzeri S

SODc Malattie Infettive, SODc Ortopedia e Traumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze.

Caso clinico

Francesco è un bambino 1 anno e 6 mesi che in precedenza è sempre stato bene. Si presenta al Pronto Soccorso per la comparsa di zoppia e coxalgia a sinistra, presenti da alcuni giorni. La madre riferisce che circa 15 giorni prima il piccolo aveva presentato un episodio febbrile per 3-4 giorni, rinite e tosse secca. La madre aveva condotto il bambino dal pediatra al terzo giorno di febbre ed era stata posta diagnosi di infezione delle vie aeree superiori e prescritto solo ibuprofene come antipiretico. Veniva inoltre riportata, sempre nei giorni precedenti al ricovero, una caduta dal seggiolone. Dopo un periodo di benessere il bambino aveva tuttavia iniziato a zopicare in maniera sempre più evidente, il dolore sembrava ingravescente. Dalla mattina stessa del ricovero Francesco rifiutava di appoggiare il piede sinistro a terra.

All'esame obiettivo Francesco appariva in condizioni generali buone ma il bambino si rifiutava di camminare e l'obiettività muscolo-scheletrica evidenziava arco di movimento dell'anca protetto e limitato con, invece, arco di movimento di ginocchio e caviglia completi e liberi. Non erano presenti tumefazioni né

altri segni di flogosi al livello del ginocchio o della caviglia e il restante esame obiettivo era nella norma, in particolare, non si evidenziavano sedi elettive di dolorabilità del femore e delle ossa della gamba. Gli esami ematici mostravano una leucocitosi neutrofila (globuli bianchi [GB]: 23.000 cell/ μ l; N:86%), incremento della proteina C reattiva [PCR] (7,2 mg/dl) e della velocità di eritrosedimentazione [VES] (52 mm/h), mentre l'ecografia dell'anca risultava negativa. In considerazione della storia clinica e dell'esame obiettivo veniva richiesta una radiografia del bacino e dell'anca di sinistra, che evidenziava la presenza di un'area osteolitica metafisaria del collo femorale (Figura 1). Nel sospetto di osteomielite acuta del femore prossimale, il bambino era ricoverato e veniva eseguita una Risonanza Magnetica [RM] in urgenza con mezzo di contrasto. L'indagine confermava il sospetto clinico (Figura 2). In considerazione della sede della lesione, si decideva di eseguire la pulizia chirurgica della lesione ossea con invio del materiale raccolto per indagini istologiche e microbiologiche compresi l'esame batterioscopico, culturale e l'esecuzione di Polymerase Chain Reaction [PCR]16S (Figura 3). In attesa dei risultati e in considerazione



Figura 1.
Area osteolitica metafisaria mediale del collo del femore a sinistra (freccia)

Parole chiave

osteomielite, osteomielite acuta, infezione, ossa, Risonanza Magnetica, terapia antibiotica

Key words

osteomyelitis, acute osteomyelitis, infection, bones, Magnetic Resonance, antibiotic therapy

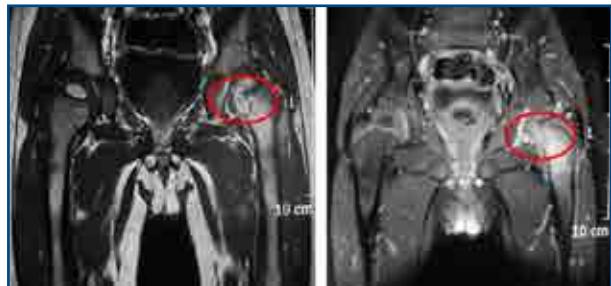


Figura 2.
La RM conferma l'area osteolitica di natura flogistica-ascessuale del collo del femore con possibile estensione della lesione oltre la cartilagine di accrescimento senza interessamento della cavità articolare



Figura 3.
Immagine intra-operatoria con amplificatore di brillanza del drenaggio della lesione

dell'epidemiologia locale, veniva intrapresa una terapia antibiotica con ceftazidime e oxacillina. Nei giorni seguenti l'esame culturale risulterà positivo per *Staphylococcus aureus* meticillino sensibile [*meticillin-sensitive Staphylococcus aureus* o MSSA] e il bambino andrà incontro a un rapido miglioramento clinico e progressiva normalizzazione degli indici di flogosi. Dopo 7 giorni, la terapia endovenosa veniva convertita a terapia orale con flucloxacillina per 4 settimane complessive. All'ultimo controllo, eseguito 6 mesi dopo la dimissione, il bambino era in buone condizioni generali e il quadro clinico completamente risolto; gli esami ematici erano nella norma e la radiografia di controllo non evidenziava reliquati.

Discussione

L'osteomielite è un'infiammazione del tessuto osseo causata da un agente infettivo che può giungere all'osso per contiguità, per continuità o contaminazione diretta o, il caso più frequente in età pediatrica, per viaematogena. Essa viene classificata, in base al tempo intercorso fra la diagnosi e l'esordio dei sintomi, in acuta (<2 settimane), subacuta (2 settimane - 3 mesi) o cronica (>3 mesi). L'osteomielite acuta [OMA] è una patologia rara, con un'incidenza di circa 8

casi per 100.000/bambini anno. Circa il 50% dei casi interessa bambini di età inferiore ai 5 anni e il rapporto M:F è di 2 a 1. Pur essendo un evento raro, è importante sottolineare che l'osteomielite ha un'incidenza circa doppia rispetto all'artrite settica e in costante aumento. In un recente studio caso-controllo condotto negli Stati Uniti da Gafur e collaboratori è stato osservato che l'incidenza di osteomielite è triplicata negli ultimi 20 anni, mentre l'incidenza di artrite settica sembrerebbe essere rimasta costante.

La diagnosi precoce è essenziale. A eccezione dei casi diagnosticati tempestivamente e sottoposti a successivo rapido e adeguato trattamento, l'osteomielite può essere, infatti, una malattia devastante, associata a un alto tasso di sequele. I dati riportati in Letteratura evidenziano come un ritardo di soli 4 giorni nella diagnosi sia un fattore di rischio per lo sviluppo di sequele a lungo termine (Tabella 1).

Tabella 1. Fattori di rischio per lo sviluppo di complicanze e sequele

Diagnosi tardiva (accettabile un ritardo di 4 giorni dall'esordio dei sintomi)
Trattamento non adeguato
Epoca neonatale (prematurità, ipossia perinatale, catetere venoso centrale)
Anemia a cellule falciformi
Infezione da <i>Staphylococcus aureus</i> meticillino resistente [MRSA] o produttore di tossina di Panton Valentine

Le complicanze possibili includono l'artrite settica, l'ascesso subperiostale, la piomiosite, la trombosi venosa profonda, la sepsi e l'insufficienza multi-organica. Mentre la mortalità in epoca moderna è inferiore all'1%, sono possibili disabilità permanenti come l'arresto di crescita, che può essere completo con conseguente dismetria degli arti, o parziale con conseguente deformità angolare. Altra complicanza assai temuta è la possibile evoluzione in osteomielite cronica.

Come accennato in precedenza, la maggior parte delle OMA in età pediatrica sono di tipo ematogeno, ovvero con infezione ossea secondaria a una batteriemia che può essere decorsa in maniera asintomatica. L'apparato respiratorio rappresenta, in genere, la porta di ingresso principale e un precedente episodio infettivo delle vie aeree superiori è di comune riscontro. Più rare, in età pediatrica, sono le OMA secondarie a un'infezione contigua o a inoculazione diretta, come nel caso di infezioni secondarie a una frattura esposta. Il caso da noi descritto è particolarmente utile dal punto di vista didattico per vari aspetti: di anamnesi, di obiettività e di trattamento. Dal punto di vista anamnestico, alcuni aspetti della storia sono caratteristici: Francesco aveva avuto sia una precedente infezione delle vie aeree superiori, che potrebbe aver favorito la batteriemia, sia un trauma più o meno concomitante che, secondo alcuni Autori, potrebbe favorire la localizzazione ossea dell'infezione. Durante una batteriemia i patogeni giungono, infatti, a livello della metaphisi attraverso l'arteria nutritiva e i suoi rami che, ad andamento rettilineo

e stretti, si connettono a sinusoidi venosi in prossimità della fisi (Figura 4).

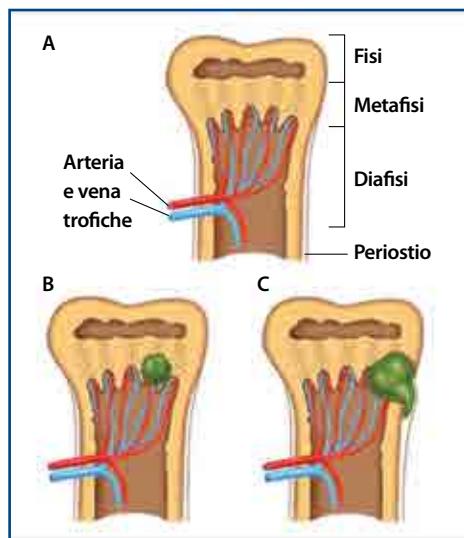


Figura 4.

A) Durante un episodio di batteriemia i patogeni si annidano nell'osso attraversando i varchi nell'endotelio dei vasi metafisari dei bambini in crescita. B) L'infezione si sviluppa in sede metafisaria. C) L'essudato è forzato sotto pressione e attraverso i canali di Volkman del sistema haversiano nella corticale, attraverso la quale irrompe in sede sottoperiostale

Il flusso è, in questa zona, lento e turbolento e permette l'annidamento dei batteri attraverso varchi nell'endotelio dei vasi metafisari dei bambini in crescita. Inoltre, nei bambini al di sotto dei 18 mesi, i vasi transfiseali facilitano il passaggio dei batteri dalla metafisi all'epifisi. L'interessamento della cartilagine di accrescimento può determinare un suo danneggiamento, con conseguente crescita anomala e/o estensione dell'infezione alla cavità articolare con artrite settica. Altra possibile infezione della cavità articolare può avvenire anche nei bambini più grandi, quando la localizzazione metafisaria è comunque intracapsulare, come avviene per l'omero prossimale e il femore prossimale e distale. Dal punto di vista clinico, nel caso di Francesco la localizzazione dell'infezione era tipica. Le sedi più frequentemente interes-

sate sono, infatti, le regioni metafisarie delle ossa lunghe quali femore (23-29% dei casi), omero (5-13% dei casi) e tibia (19-26% dei casi). Le forme multifocali sono rare, descritte solo nel 7% dei casi pediatrici, ma raggiungono il 22% nelle forme neonatali. Per quanto riguarda il quadro clinico, il nostro caso presentava dolore e limitazione funzionale e incremento degli indici di flogosi, in assenza di febbre. Ciò non deve indurre a non sospettare un'OMA, anzi è bene ricordare che la classica triade (febbre, dolore e incremento degli indici di flogosi) spesso non è completa. Dartnell e colleghi hanno riportato, in un'ampia casistica pediatrica, che la febbre come sintomo di esordio è presente solamente nel 61,7% dei casi, mentre il dolore è riportato nell'81,1% dei casi ed eritema e tumefazione nel 70% dei casi. Il dolore (meglio localizzato nei bambini più grandi) è classicamente d'intensità crescente nel tempo, a differenza di altri tipi di dolore (neoplastico, traumatico). La presenza di dolore all'esplorazione rettale suggerisce un'osteomielite sacrale. Anche i classici segni dell'infiammazione non sono evidenti fino a quando l'infezione non sia progredita, attraverso la corticale metafisaria, verso lo spazio sottoperiostale. La limitazione motoria è presente solo nel 50% dei soggetti. L'incapacità funzionale estrema e l'assenza dei punti di dolorabilità a livello delle metafisi delle ossa lunghe suggeriscono un'artrite settica piuttosto che un'OMA o la loro concomitanza. Gli indici di flogosi possono essere anch'essi negativi: solamente il 36% dei bambini affetti da OMA presenta leucocitosi, il 91% presenta aumento della VES e l'81% incremento della PCR. La sensibilità dei test è massima (98%) quando sia VES sia PCR risultino aumentate contemporaneamente. Il dosaggio della procalcitonina (PCT) non sembra essere di particolare aiuto nella diagnosi, in quanto una sua positività può essere utilizzata come test di conferma ma la

negatività non permette di escludere la diagnosi. In un recente studio includente oltre 500 pazienti, la sensibilità del dosaggio della PCT era, infatti, solamente del 67%, mentre la specificità raggiungeva il 90%. I test microbiologici purtroppo risultano positivi solamente nel 50% dei casi. In un caso di zoppia acuta, come quella presentata da Francesco, la diagnosi differenziale deve includere patologie traumatiche, infiammatorie e neoplastiche (Tabella 2). L'incidenza di neoplasia in un bambino con dolore muscolo-scheletrico è 1:10.000, quindi si tratta di un evento eccezionale; purtuttavia, quando presente, il dolore muscolo-scheletrico può essere un campanello di allarme da non sottovalutare. In un recente studio retrospettivo includente 286 bambini con leucemia linfoblastica acuta il 20% dei bambini aveva presentato un dolore osseo-articolare localizzato come sintomo di esordio e nel 17% dei casi la errata diagnosi iniziale era stata proprio quella di osteomielite.

Tabella 2. Diagnosi differenziale dell'osteomielite acuta ematogena

Artriti reattive (per esempio transitoria dell'anca)
Artrite idiopatica giovanile
Artrite settica
Piomiosite
Traumi
Neoplasie (osteoma osteoide; leucemie; granuloma eosinofilo; sarcoma di Ewing; osteosarcoma; istiocitosi)

La radiografia, nel caso di Francesco, già evidenziava l'area osteolitica caratteristica. In realtà, spesso la radiografia è negativa all'esordio: in fase acuta la sua sensibilità è bassa (43-75%) e anche la specificità è subottimale (75-83%). Può essere normale fino a 14 giorni dall'esordio dei sintomi, e anche dopo due settimane solo il 20% dei casi dimostra alterazioni radiografiche. Le lesioni litiche, in particolare, sono evidenti solo

quando almeno il 50% dell'osso è distrutto. L'esecuzione di una radiografia iniziale resta tuttavia importante, quantomeno per escludere prontamente altre diagnosi come fratture e tumori. L'ecografia, solitamente, è negativa (sensibilità 46-74%, specificità 63-100%) e ha quindi un ruolo limitato. Essa è utile per visualizzare raccolte fluide sottoperiostali, articolari e nei tessuti molli, e per guidare un'eventuale biopsia.

La RM è la modalità principale d'indagine clinica con alta sensibilità (82-100%) e specificità (75-99%). Essa è utile per localizzare la sede della patologia, definire l'estensione, particolarmente in sedi difficilmente accessibili come la pelvi, ed è utile per la programmazione di un eventuale intervento chirurgico. Può essere, inoltre, utilizzata per seguire l'evoluzione della malattia. In linea generale è preferibile eseguire l'esame con mezzo di contrasto.

Il caso di Francesco evidenzia l'importanza di eseguire indagini microbiologiche prontamente. L'esecuzione di agoaspirati dalla sede di lesione è sempre più discussa, purtuttavia le indagini microbiologiche eseguite su materiale prelevato con questa metodica possono risultare positive in molti casi, in alcune casistiche addirittura fino al 70% dei soggetti. L'agente eziologico più frequentemente causa di un'OMA è lo *Staphylococcus aureus*, che è isolato nel 70-90% delle colture positive. Altre forme frequenti sono quelle da streptococco (*S. pyogenes* e *S. pneumoniae*) e da batteri Gram negativi. Proprio streptocchi e Gram negativi causano fino al 60% delle infezioni nei bambini al di sotto dei 4 anni. Negli ultimi decenni, lo spettro dei patogeni in causa è sostanzialmente cambiato. Da un lato, infatti, la diffusione della vaccinazione anti-*Haemophilus influenzae* tipo B si è associata a una drastica riduzione della proporzione dei casi dovuti a questo germe, che prima era il batterio Gram negativo più frequentemente causa di

OMA, dall'altro sono in aumento i casi associati a infezione da *Kingella kingae*. Anche se con ampia variabilità geografica, è sempre più frequentemente isolato *S. aureus* meticillino resistente (MRSA). Alcune casistiche lo evidenziano come agente causativo di OMA in età pediatrica nel 9-30% dei casi. Le forme dovute a MRSA tendono a essere più aggressive, con più marcate alterazioni degli indici di flogosi, decorpi più lunghi, maggiori probabilità di dover essere sottoposti a trattamento chirurgico. Di conseguenza, queste forme possono anche più frequentemente manifestare complicanze come trombosi venose profonde, embolie polmonari, infezioni multifocali, ascessi sottoperiostali e progressione verso osteomieliti croniche, nonché disfunzione multipla d'organo. L'associazione con queste complicanze risulta particolarmente frequente nel caso di ceppi produttori di leucocidina di *Panton-Valentine* (PVL).

Terapia dell'osteomielite acuta ematogena: quali novità?

La terapia dei bambini affetti da OMA è multidisciplinare e richiede un'efficiente collaborazione tra Pediatri, Infettivologi, Ortopedici, Microbiologi e Radiologi, e un recente studio caso-controllo condotto da Copley e collaboratori conferma l'efficacia di una simile impostazione. L'obiettivo principale è quello di instaurare, il prima possibile, un'efficace terapia antibiotica. La scelta dell'antibiotico, quindi, è basata sull'individuazione dell'agente eziologico e sui dati epidemiologici dello spettro di suscettibilità agli antibiotici. La scelta di una terapia empirica è in ogni caso giustificata per evitare ritardi nel trattamento, e dev'essere decisa sulla base della conoscenza dei tassi di prevalenza e di resistenza e dell'età del bambino. La decisione circa quale antibiotico utilizzare come prima scelta



si basa su evidenze scientifiche scarse. In generale sono raccomandate una penicillina ad azione anti-stafilococca come oxacillina o flucloxacillina e/o una cefalosporina. Alcuni Autori (Howard-Jones AR et al.) hanno raccomandato, visto l'incremento dei casi da MRSA, la copertura empirica del patogeno fino a che non siano disponibili le colture con i relativi antibiogrammi. Questo approccio non è, tuttavia, generalmente accettato, principalmente per il timore d'indurre in questo modo resistenze selettive. In una recente review pubblicata sul *New Engl J Med* da Peltola e Pääkkönen vengono proposti diversi schemi terapeutici a seconda della prevalenza di MRSA nella zona (Tabella 3).

Tabella 3. Trattamento antibiotico dell'osteomielite acuta in età pediatrica proposto da Peltola H & Pääkkönen M nel 2014

Antibiotico		Dose mg/kg/die	Dose massima giornaliera	Penetrazione ossea, come rapporto concentrazione ossea/concentrazione ematica (%)
Se la prevalenza di MRSA in comunità <10%	Cefalosporina di prima generazione*	150 suddivisa in 4 dosi uguali	2-4 g	6-7
OPPURE				
	Penicillina antistafilococcica (cloxacillina, flucloxacillina, dicloxacillina, nafcillina, o oxacillina)	200 suddivisa in 4 dosi uguali	8-12 g	15-17
Se la prevalenza di MRSA in comunità >10% e la prevalenza di <i>S. aureus</i> clindamicina-resistente <10%	Clindamicina	40 suddivisa in 4 dosi uguali	3 g	65-78
Se la prevalenza di MRSA in comunità ≥10% e la prevalenza di <i>S. aureus</i> clindamicina-resistente ≥10%	Vancomicina	40 suddivisa in 4 dosi uguali Oppure 45 mg suddivisa in 3 dosi uguali	Dose aggiustata in base ai livelli ematici con un target di 15-20 µg /ml	5-67
OPPURE				
	Linezolid in caso di non risposta alla vancomicina	30 suddivisa in 3 dosi uguali	1,2 g non più di 28 giorni	40-51
Alternative per agenti specifici	Ampicillina o amoxicillina per Streptococco beta-emolitico di gruppo A, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo B (ceppi non produttori di β-lattamasi negativi) e <i>S. pneumoniae</i> sensibile alla penicillina	150-200 somministrata in 4 dosi uguali	8-12 g	3-31

* Cefalotina e cefazolina per via e.v., cefalexina e cefadroxil oralmente e cefradina sia e.v. sia per os. Se non sono disponibili cefalosporine di prima generazione attive, cefuroxime può essere utilizzato per via parenterale.

La durata e la via di somministrazione della terapia antibiotica sono altrettanto discusse. Tradizionalmente, le OMA erano trattate con terapia endovenosa di lunga durata (4-6 settimane). Nell'unico studio randomizzato che abbia affrontato il tema della durata della terapia, includente 131 bambini finlandesi fra i 3 mesi e i 15 anni di età e condotto da Peltola e collaboratori, è stato

evidenziato che, in pazienti che dimostravano una buona risposta clinica dopo 4 giorni di terapia endovenosa, la prosecuzione della terapia per via orale per 20 giorni aveva la stessa efficacia di una terapia endovenosa continuata per 30 giorni. Tuttavia, l'applicabilità dei risultati dello studio di Peltola alla popolazione generale è molto discussa. È stato sottolineato come la realtà

finlandese potesse essere particolare e, in effetti, l'MSSA era stato isolato in ben quasi il 90% dei casi, dimostrando un'epidemiologia sicuramente singolare. Un recente ampio studio retrospettivo osservazionale multicentrico, condotto negli Stati Uniti da Keren e colleghi, ha valutato dati relativi a 2.060 bambini con OMA: 1.005 avevano ricevuto un trattamento antibiotico per via endove-

nosa breve (media 7 giorni) seguito da terapia orale e 1.055 avevano ricevuto terapia e.v. per 4-6 settimane tramite PICC. Dopo correzione per numerosi possibili fattori confondenti, è stato dimostrato un tasso di fallimento terapeutico simile nei due gruppi e pari a circa il 5%, mentre ben il 15% dei bambini sottoposti a terapia e.v. prolungata aveva presentato una complicanza temibile rappresentata dalla trombosi venosa profonda. Questi dati sembrano corroborare l'importanza di effettuare un rapido passaggio dalla terapia e.v. a quella orale, almeno per quanto riguarda i bambini di età superiore ai 3 mesi, senza complicanze e che rispondano alla terapia antibiotica in atto. D'altro canto, la discussione fra gli esperti prosegue. Trattandosi di uno studio retrospettivo osservazionale, esso è soggetto a numerosi possibili errori sistematici. In Letteratura sono reperibili almeno tre pubblicazioni che ne criticano le conclusioni. Faust e colleghi riportano come i due gruppi di trattamento non fossero perfettamente omogenei: i bambini nel gruppo di trattamento con antibiotico per via orale erano più frequentemente di età inferiore all'anno e in condizioni socio-economiche più disagiate. Altri Autori hanno osservato come molti possibili parametri indicanti la gravità del quadro fossero stati omessi, quali la durata dei sintomi prima del ricovero, il grado massimo e la durata della febbre e il picco e l'andamento degli indici di flogosi. Tamma e colleghi inoltre hanno osservato che è possibile che i bambini in terapia e.v. prolungata avessero una patologia più grave e sottolineano la mancanza d'informazioni riguardo alle discrepanze fra antibiotico utilizzato e antibiogramma dell'agente eziologico isolato. In attesa di risultati di altri studi al clinico non resta che impiegare un approccio ragionato. Un possibile schema potrebbe essere quello di effettuare 5-7 giorni di terapia e.v.

nelle forme non complicate nei bambini di età superiore ai 3 mesi e riservare il trattamento prolungato (almeno 14-21 giorni, da decidere caso per caso) ai bambini di età inferiore ai 3 mesi, oppure alle forme complicate, multifocali, nel paziente immunocompromesso o con altri fattori di rischio, come anemia falciiforme, stato settico all'esordio, distruzione estesa dell'osso, elevato sospetto di microrganismo resistente. Vi sono poi casi particolari, nei quali il passaggio alla terapia orale può essere complicato dalla scarsa disponibilità di antibiotici per os, per esempio nelle infezioni da *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* o *Salmonella spp.* La durata complessiva della terapia antibiotica, nelle forme non complicate di età superiore ai 3 mesi, dovrebbe essere di 4-6 settimane; 6 settimane nei bambini di età inferiore ai 3 mesi. In tutte le forme complicate sono raccomandate almeno 6 settimane di terapia complessiva. In passato un contestuale trattamento chirurgico era ritenuto fondamentale. In realtà questa raccomandazione non aveva solide basi di evidenza né erano individuate chiare indicazioni al trattamento chirurgico. In particolare, in una serie di 68 bambini con OMA trattati chirurgicamente alla presentazione, si

riscontrò la progressione verso l'osteomielite cronica nel 17% dei casi. Un recente documento, edito dalla Società Britannica di Ortopedia Pediatrica, non raccomanda più il trattamento chirurgico di routine delle osteomieliti, che non risulta apportare benefici rispetto a un adeguato trattamento antibiotico. Le indicazioni all'esecuzione di un atto chirurgico sono limitate ai casi in cui sia presente una raccolta ascessuale significativa (Figura 5) o in cui il trattamento medico non risulti efficace.

Conclusioni

L'OMA nei bambini è una malattia grave ma che, se precocemente individuata e curata, guarisce senza esiti importanti. Per fare ciò, è importante riconoscere i segni e sintomi, spesso sfumati, dell'esordio della malattia e utilizzare in maniera ragionata i sofisticati strumenti diagnostici che sono modernamente a disposizione. È importante mantenere un alto indice di sospetto ed essere consci della continua evoluzione epidemiologica della malattia e dell'emergenza di resistenze e di ceppi di patogeni particolarmente aggressivi che richiedono una attenta sorveglianza da parte di tutti i clinici.

Figura 5. Osteomielite del radio. La freccia indica il doppio contorno da reazione periostale. Evacuazione dell'ascesso sottoperiostale con abbondante raccolta purulenta (freccia)



Bibliografia essenziale

- Bachur R, Pagon Z. Success of short-course parenteral antibiotic therapy for acute osteomyelitis of childhood. *Clin Pediatr* 2007;46:30-5.
- British Orthopaedic Association and British Society for Children's Orthopaedic Surgery. The management of acute bone and joint infection in childhood - a guide to good practice. 2013. <http://bscos.org.uk/resources/Downloads/Blue-Book-Infection.pdf>.
- Brix N, Rosthøj S, Herlin T et al. Arthritis as presenting manifestation of acute lymphoblastic leukaemia in children. *Arch Dis Child* 2015;100:821-5.
- Copley LA, Kinsler A, Gheen T et al. The impact of evidence-based clinical practice guidelines applied by a multidisciplinary team for the care of children with osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95:686-93.
- Dartnell J, Ramachandran M, Katchburian M. Haematogenous acute and subacute paediatric osteomyelitis: a systematic review of the literature. *J Bone Joint Surg Br* 2012;94:584-95.
- Dodwell ER. Osteomyelitis and septic arthritis in children: current concepts. *Curr Opin Pediatr* 2013;25:58-63.
- Gafur OA, Copley LAB, Hollmig ST et al. The impact of the current epidemiology of pediatric musculoskeletal infection on evaluation and treatment guidelines. *J Pediatr Orthop* 2008;28:777-85.
- Hawkshead JJ, Patel NB, Steele RW et al. Comparative severity of pediatric osteomyelitis attributable to methicillin-resistant versus methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. *J Pediatr Orthop* 2009;29:85-90.
- Howard-Jones AR, Isaacs D. Systematic review of duration and choice of systemic antibiotics therapy for acute haematogenous bacterial osteomyelitis in children. *J Paediatr Child Health* 2013;49:760-8.
- Keren R, Shah SS, Srivastava R et al; Pediatric Research in Inpatient Settings Network. Comparative effectiveness of intravenous vs oral antibiotics for postdischarge treatment of acute osteomyelitis in children. *JAMA Pediatr* 2015;169:120-8.
- Pääkkönen M, Kallio MJT, Kallio PE et al. Sensitivity of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in childhood bone and joint infections. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:861-6.
- Pääkkönen M, Kallio PE, Kallio MJT et al. Does Bacteremia Associated With Bone and Joint Infections Necessitate Prolonged Parenteral Antimicrobial Therapy? *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2015; 4: 174-177.
- Peltola H, Pääkkönen M, Kallio P et al; Osteomyelitis-septic Arthritis Study Group. Short- versus long-term antimicrobial treatment for acute hematogenous osteomyelitis of childhood: prospective, randomized trial on 131 culture-positive cases. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:1123-8.
- Peltola H, Pääkkönen M. Acute osteomyelitis in children. *N Eng J Med* 2014;370:352-60.
- Pineda C, Espinosa R, Pena A. Radiographic imaging in osteomyelitis: the role of plain radiography, computed tomography, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and scintigraphy. *Semin Plast Surg* 2009;23:80-9.
- Russell CD, Ramaesh R, Kalima P et al. Microbiological characteristics of acute osteoarticular infections in children. *J Med Microbiol* 2015;64:446-53.
- The Pediatric Orthopaedic Society of North America (POSNA). Acute osteomyelitis. 2013. www.posna.org/education/StudyGuide/acuteOsteomyelitis.asp
- Thomsen I, Creech CB. Advances in the diagnosis and management of pediatric osteomyelitis. *Curr Infect Dis Rep* 2011;13:451-60.
- Yeo A, Ramachandran M. Acute haematogenous osteomyelitis in children. *BMJ* 2014;348:66.
- Zaoutis T, Localio AR, Leckerman K et al. Prolonged intravenous therapy versus early transition to oral antimicrobial therapy for acute osteomyelitis in children. *Pediatrics* 2009;123:636-42.

Per contattare l'autore **Elena Chiappini:**
elena.chiappini@unifi.it

