

MeB – Pagine Elettroniche

Volume IX

Febbraio 2006

numero 2

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Osteomielite multifocale ricorrente e biopsia ossea:

Patrizia Salierno¹, Gabriele Cont¹, Federico Verzegnassi¹,
Eva Da Dalt¹, Elena Faleschini¹, Sonia Bertrand¹, Floriana
Zennaro²

1 Clinica Pediatrica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste.

2 U.O. di Radiologia, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

Indirizzo per corrispondenza: evadalt@hotmail.com

Recurrent multifocal osteomyelitis and bone biopsies: when enough is enough

Summary: We report the case of an 11 years old child with recurrent joint pain associated with fever and multifocal bone involvement, which developed in the course of a couple of years. X-rays showed a significant periosteal reaction, allowing the diagnosis of recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). Two bone biopsies were performed to rule out a malignancy. The second biopsy was performed at a time when the clinical diagnosis was reasonably sure. The diagnostic challenges and therapeutic issues of this condition are discussed.

Caso

Osteomielite cronica multifocale ricorrente e sapho: sinovite, acne, pustolosi, iperostosi, osteite

Figure Keywords: Joint pain, periosteal reaction, recurrent chronic

CASO CLINICO

C. è una ragazza di 11 anni la cui storia comincia nel maggio 2003 con un'artrite di ginocchio destro esordita torpidamente nell'arco di un paio di mesi, con zoppia e dolore ed evoluta infine in artrite franca caratterizzata da dolori intensi, impotenza funzionale ed associata a febbre persistente ed indici di flogosi elevati (GB 14470/mm³ con N 80%, VES 120, PCR 32).

Ricoverata presso la pediatria di zona riceve inizialmente terapia antibiotica iniettiva nel sospetto di artrite settica e successivamente, a fronte di non risposta clinica (persistenza di artralgia e tumefazione e comparsa di artralgia anche alla coxo-femorale omolaterale) si avvia terapia con FANS e viene trasferita in Clinica Pediatrica.

Durante il ricovero vengono prese in considerazione e via via escluse varie ipotesi diagnostiche, quali: *artrite settica* (non

risposta alla terapia antibiotica, emocoltura negativa, reazione di Widal-Wright negativa), *artrite tubercolare* (Mantoux negativa), *artrite correlata a malattia autoimmune a tipo Les o Dermatomiosite* (complemento, ANA, ANCA tutti negativi) o a *malattia infiammatoria intestinale* (ecografia, colonscopia e scintigrafia addominale negative), *neoplasia* (midollo osseo e mediastino nella norma).

Viene posta diagnosi di artrite pauciarticolare e avviata una terapia antinfiammatoria con steroide e successivamente con FANS per 1 mese, con completa remissione della sintomatologia.

Quello che colpiva nella valutazione della diagnostica per immagini era l'aspetto, in corso di scintigrafia, di ipercaptazione di tutto il femore, non solo delle articolazioni, dato che peraltro, vista l'evidenza di artrite concomitante, non era stato particolarmente valorizzato pensando ad una generica "ipersensibilità" della scintigrafia. (figura 1)

A distanza di un anno (2004) C. ritorna nuovamente alla nostra attenzione per la comparsa di febbre accompagnata da dolori agli arti inferiori, in particolare a destra, con indici di flogosi aumentati e rilievo obiettivo di sfumato deficit di forza all'arto inferiore destro, su base antalgica. L'ecografia e la radiografia dell'arto inferiore destro mostrano rispettivamente un minimo versamento articolare a livello della coxo-femorale e un aspetto del femore, sempre a destra, di marcato ispessimento della corticale ossea, come da reazione periostale, con una relativa iperdiafania della spongiosa. (figura 2)

Questi reperti associati al dato scintigrafico dell'anno precedente di ipercaptazione lungo tutto il femore, con artrite e risposta ai FANS, orientano verso un quadro di periostite ricorrente. Viene comunque eseguita biopsia ossea che esclude una malignità.

Vista l'ipotesi di *periostite ricorrente* inizia una terapia antiinfiammatoria con FANS continuata per tre mesi, con risoluzione della sintomatologia.

A febbraio 2005 C. presenta nuovamente dolori all'arto inferiore di destra, saltuari, circa 1-2 volte alla settimana, della durata di circa 1 ora associati a lieve febbre; 2-3 volte al mese il dolore si presenta anche di notte.

Il quadro laboratoristico (emocromo, indici di flogosi, complemento, LDH, fosfatasi alcalina) è nella norma; negativa anche la ricerca degli anticorpi ASMA, LKM, ANCA, ANA, anti DNA E ANTI Bartonella.

Ripete una scintigrafia ossea nella ricerca di altre lesioni nel sospetto di una evoluzione in multifocalità ma questa conferma solo l'ipercaptazione al femore di destra, negando la presenza di altre localizzazioni.

Visto il recidivare della sintomatologia a due anni dall'esordio, in una lesione monofocale, preoccupati comun-

que di poter perdere una diagnosi di tumore “prendiamo tempo” con l’esecuzione di una RMN (figura 3a, figura 3b), che nuovamente esclude una malignità, con un quadro nel suo complesso compatibile con diagnosi clinica di *Osteomielite-Periostite*.

Alla discussione collegiale con radiologo e ortopedico peraltro questo non basta (a fronte di un quadro monofocale, progressivo) e si decide comunque di eseguire una TAC per la migliore definizione sull’osso. La TAC evidenzia, come atteso, un quadro di flogosi cronica con esuberante apposizione ossea periostale associata a modesta reazione ossea endostale (figura 4), senza lesioni suggestive di tumore.

La lunga durata della storia, l’aspetto della radiologia convenzionale (assenza di immagini di sequestri), gli indici di flogosi pressoché normali rendevano improbabile l’ipotesi di una osteomielite cronica infettiva a decorso torbido, per cui è stata posta diagnosi di *Osteomielite Cronica Ricorrente*.

Il successivo decorso clinico si caratterizza per la comparsa di dolori agli arti superiori, con evidenza di lesioni radiografiche di osteite-iperostosi disreattiva multifocale (figura 5).

A fronte di questa ripresa della malattia la diagnosi diventa naturalmente più semplice, ed è quella di una **Osteomielite Multifocale Cronica Ricorrente (CRMO)**; viene avviata terapia steroidea, con successivo programma di lento scalo e prosecuzione con FANS.

La CRMO può associarsi ad acne pustolosa, componente dermatologica non necessariamente sincrona e più frequente nell’adulto, rientrando nella cosiddetta sindrome SAPHO (sindrome acne pustolose hyperostose osteite). Sulla base della letteratura che indica l’uso del pamidronato nella Sapho e di segnalazioni aneddotiche sull’uso del pamidronato anche nella CRMO abbiamo deciso alla sospensione del cortisone, visto il ripresentarsi della sintomatologia, l’avvio di una terapia con difosfonati (neridronato sodico), con un programma di infusioni ripetute.

La ragazza è stata posta in trattamento per pochi mesi con apparente risultato iniziale, ma successivamente nonostante le infusioni la malattia riprende con dolori e un marcato peggioramento del quadro radiografico della sola lesione radiale destra (reazione periostale significativamente aumentata rispetto all’esame eseguito precedentemente, (figura 6) rendendo necessario l’avvio di un ciclo di steroide.

L’entità dell’ultimo rilievo radiologico radiale è talmente impressionante che ripropone per l’ennesima volta il dubbio di malignità. In discussione collegiale con il radiologo, l’ortopedico e il reumatologo decidiamo per una seconda biopsia ossea che mostra ancora solo aspetti rigenerativi, escludendo una malignità.

A fronte di ciò è stata avviata terapia con metotrexate in un’ottica di lungo termine di “risparmio” di cortisone, come da letteratura.

In sostanza siamo di fronte ad una bambina che ha ricevuto 2 biopsie ossee e ripetute indagini radiologiche per escludere una malignità in una diagnosi di malattia rara ma ben descritta in letteratura. La difficoltà, a fronte del sospetto di una

patologia molto grave, di basarsi sulla letteratura in assenza di un vissuto è comprensibile, ma nulla toglie al ragionevole dubbio di una invasività eccessiva.

OSTEOMIELITE CRONICA MULTIFOCALE RICORRENTE E SAPHO : SINOVITE, ACNE, PUSTOLOSI, IPEROSTOSI, OSTEITE

Dal 1961 in poi sono stati utilizzati diversi nominativi per descrivere una sindrome che interessa l’apparato muscolo-scheletrico unitamente alla cute, con modalità e tempi variabili a seconda dell’età di esordio e tra soggetti nella stessa fascia d’età¹. Nel 1987² tale entità è stata etichettata come SAPHO, la cui varietà pediatrica è ad oggi indicata come CRMO³, e il cui spettro è fondamentalmente composto da un’osteite infiammatoria non infettiva, che può o meno essere associata ad una componente dermatologica, non per forza sincrona, e più frequente nell’adulto, nelle femmine.

Il 10-33% dei soggetti con pustolosi palmo-plantare e acne presentano anche lesioni ossee infiammatorie, e tra il 18 e il 53% dei soggetti con osteite ricorrente presentano acne e pustolosi palmo-plantare, che possono presentarsi da 2 a 38 anni dopo l’insorgenza del quadro osteo-articolare. Le lesioni cutanee sono rappresentate da pustole intradermiche sterili palmo-plantari, acne in forma severa (conglobata, fulminante, idroadenite suppurativa), e a volte forme di psoriasi pustolosa difficile da distinguere dalla pustolosi semplice.

Le lesioni scheletriche sono caratterizzate da sinovite, osteite, iperostosi e più raramente entesite, colpiscono dei segmenti bersaglio diversi tra adulti e bambini, generando lesioni singole o multiple, simultanee o successive, con un decorso clinico variabile da episodi singoli ad un ciclo di riesacerbazioni e remissioni subentranti. Le lesioni osteo-articolari si accompagnano a dolore, limitazione funzionale, flogosi delle parti molli circostanti e modeste manifestazioni sistemiche quali febbre incostante e lieve rialzo degli indici di flogosi (VES e PCR)⁴.

I segmenti più colpiti, in ordine di frequenza, sono nell’adulto le articolazioni sterno-clavicolari, costo-sternali, costo-condrali e manubrio-sternali, quindi la spina dorsale (con aspetti di spondilodiscite aspecifica), le articolazioni sacroiliache (più spesso unilateralmente), le ossa lunghe (regione meta-diafisaria del femore distale, tibia prossimale, perone, omero, radio e ulna), le ossa piatte (ileo e mandibola). Sono presenti inoltre un’artrite assiale in circa il 90% dei casi (ginocchia, anche), e nel 36% dei casi un’artrite periferica di mani e piedi, prive di aspetti di sclerosi e anzi con aspetti di osteoporosi iuxta-articolare.

Nel bambino la malattia si presenta più comunemente senza lesioni cutanee e i segmenti più spesso colpiti sono, in ordine di frequenza, le ossa lunghe degli arti inferiori, le clavicole, la spina dorsale e le articolazioni sacro-iliache.

Nelle ossa lunghe si osserva a volte iniziale osteolisi nella metafisi adiacente al piatto di accrescimento, seguita da sclerosi con iperostosi e reazione periostale, ed è rara la chiusura prematura del piatto di accrescimento. L’immagine RX può mostrare la compresenza di questi aspetti, e mai immagini riferibili a sequestri, e per il resto è sovrapponibile a un quadro

radiologico di osteomielite cronica, a parte per la fase iniziale, in cui aree di osteolisi danno alle lesioni un aspetto più aggressivo. Il coinvolgimento midollare è evidenziato al meglio dalla RMN. E' frequente l'edema delle parti molli, ma non vi è formazione di ascessi.

Le lesioni clavicolari consistono in un'iniziale lisi midollare del capo mediale, cui segue una reazione periostale diffusa con aspetto a buccia di cipolla che evoca una lesione maligna, e infine sclerosi. La RMN è utile in questo caso soprattutto per differenziare le lesioni attive (iperintense in T2) da quelle quiescenti (iperintense in T1), e per mostrare l'edema dei tessuti molli circostanti. Il coinvolgimento della spina dorsale⁵ è di tipo spondilo-discitico, più spesso di un singolo corpo vertebrale (e fino a un massimo di quattro), a livello toracico, con lesioni prevalentemente litiche, irregolarità del piatto vertebrale, alterazioni del midollo osseo. Clinicamente si osservano collassi dei corpi vertebrali, con minimo coinvolgimento discale e senza attraversamento dello spazio intervertebrale, diversamente da quanto accade nelle lesioni infettive, spesso associate a colture negative.

Due sono le principali ipotesi patogenetiche per spiegare la sindrome: un'infezione ossea da patogeno a bassa virulenza, con trasmissione ematogena, o una reazione immunitaria ad un trigger batterico/virale, da un lato, e un meccanismo simil spondilo-artropatia sieronegativa dall'altro. Il razionale della prima ipotesi è confortato dall'aspetto biotipico delle lesioni (a tipo osteomielite acuta, subacuta e cronica) e dall'aspetto radiologico delle lesioni spinali e delle ossa lunghe, che ricordano ancora lesioni infettive subacute o croniche; l'isolamento di *propionibacterium acnes* nelle biopsie ossee dei soggetti affetti è stato rilevato, ma non è significativo in quanto rappresenta un abituale contaminante di campioni ottenuti per via transcutanea⁶, e trials effettuati con antibiotici si sono rivelati inefficaci, anche se vengono riportati in letteratura aneddotici successi per terapie protratte con doxiciclina⁷.

La seconda ipotesi è stata suggerita dalla elevata frequenza del coinvolgimento assiale, dalla presenza di ossificazioni paravertebrali simili a quelle che si rilevano nell'artrite psoriasica, dalla possibile associazione con MICI, e dal dato riportato in taluni studi di un pattern HLA-B27 che sarebbe presente nel 13-30% dei casi, ma che altri studi non confermano. Il fattore reumatoide in tutti gli studi è risultato negativo.

La diagnosi è prevalentemente radiologica, ed è agevolata dal sospetto clinico e quando le lesioni si localizzano nei distretti tipici, specie se accompagnate da lesioni cutanee.

La sindrome può così essere differenziata da altre patologie ossee con aspetto radiologico simile, quali il morbo di Paget, l'osteomielite infettiva, l'osteosarcoma, il sarcoma di Ewing.

La terapia⁸ si avvale dell'uso di FANS, per controllare

i sintomi, steroidi in caso di dolore severo e insuccesso dei primi (eventualmente con codeina) ed eventualmente di immunosoppressori quali metotrexate e ciclosporina.

Esistono numerosi lavori che riconoscono ai difosfonati ed in particolare al pamidronato una superiorità nel controllare i sintomi ed in alcuni casi nel ridurre la frequenza delle esacerbazioni. Questo sia sulla base dell'attività antiosteoclastica propria dei difosfonati, visto l'elevato rimodellamento osseo che caratterizza tale sindrome, sia come suggerito da alcuni sulla base della azione antinfiammatoria^{9,10,11,12}

Bibliografia

- Earwaker JW, Cotten A.. SAPHO: syndrome or concept? Imaging findings. *Skeletal Radiol* 2003;32(6):311-327.
- Chamot A, Benhamou CL, Kahn MF, et al. Acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome. Results of a national survey. 85 cases *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1987;54:187-196.
- Hatem SF, Petersilge CA, Park JK. Musculoskeletal case of the day. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Am J Roentgenol* 1997;169(1):285, 289-91.
- Hayem G, Bouchaud-Chabot A, Benali K, et al. SAPHO syndrome: a long term follow up study of 120 cases. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29(3):159-71.
- Anderson SE, Heini P, Sauvain MJ, et al. Imaging of chronic recurrent multifocal osteomyelitis of childhood first presenting with isolated primary spinal involvement. *Skeletal Radiol*. 2003;32(6):328-36.
- Savolainen HA, von Essen R, Nissinen AJ, Jahkola M. *Propionibacterium acnes* in purulent arthritis: probable cause of iatrogenic infection. *J Rheumatol*. 1988;15(6):1040-1.
- Ballara SC, Siraj QH, Maini RN, Venables PJ. Sustained response to doxycycline therapy in two patients with SAPHO syndrome. *Arthritis Rheum* 1999;42:819-821.
- Rothschild B, Schils J, Lavelle H. Potential therapeutic approach to SAPHO. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29(5):332-4.
- Kopterides P, Pikazis D, Koufos C. Successful treatment of SAPHO Syndrome with zoledronic acid. *Arthritis Rheum* 2004;50(9):2970 -3
- Amital H, Applbaum YH, Aamar S, Daniel N, Rubinstein A. SAPHO Syndrome treated with Pamidronate: an open-label study of 10 patient. *Rheumatology* 2004; 43(5):658-61.
- Kerrison C, Davidson JE, Cleary AG, Beresford MW. Pamidronate in the treatment of childhood SAPHO Syndrome. *Rheumatology* 2004;43(10):1246 -51
- Wedman J, van Weissenbruch R. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005;114(1 Pt 1):65-8

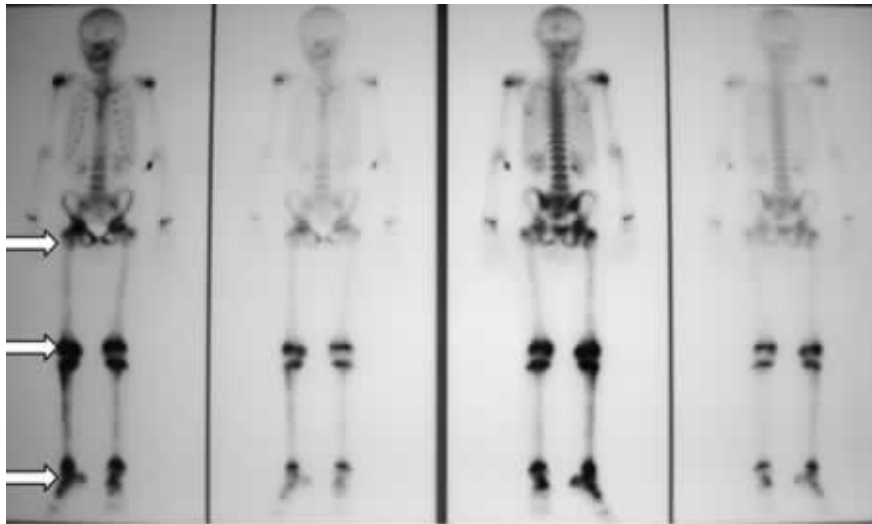


Figura 1: riscontro di zone multiple di captazione (ginocchio, articolazione tibio-tarsica, femore destro e coxo-femorale destra).

Figura 2: radiogramma del femore che mostra, al III medio, marcato aumento di spessore della corticale ossea sul **versante interno**

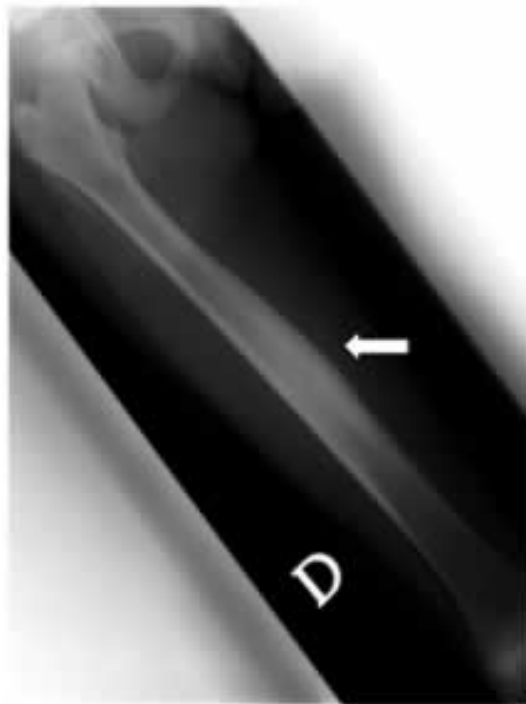


Figure 3a,b: RM, piani coronali con mezzo di contrasto (T1) confermano il reperto e mostrano una marcata **vascolarizzazione a tale livello.**

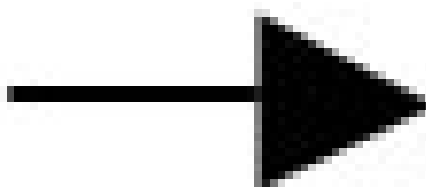
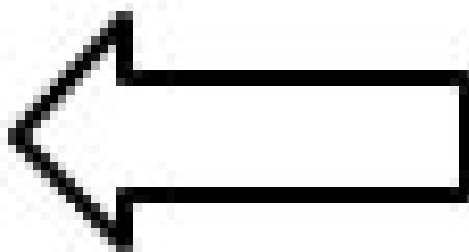
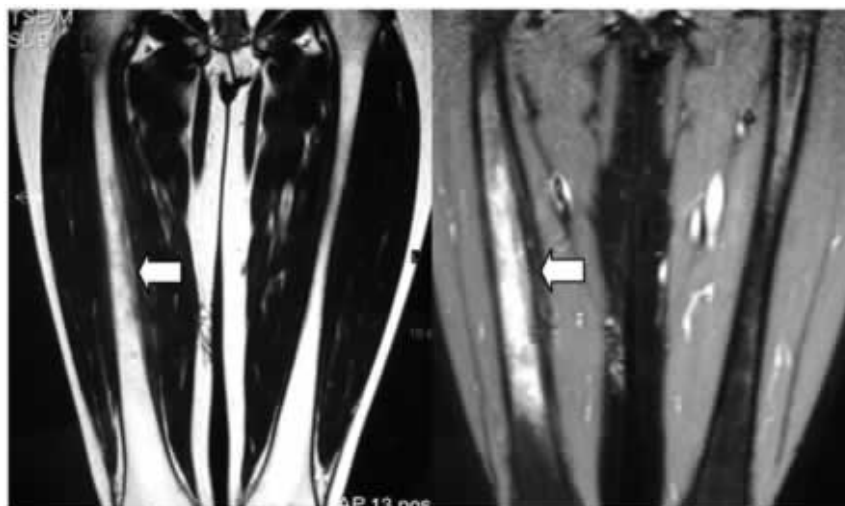
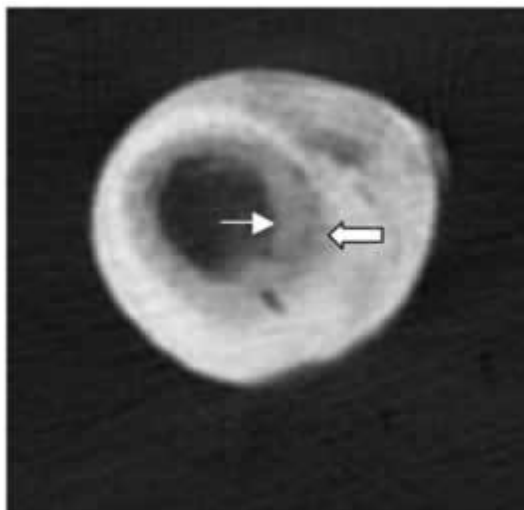


Figura 4: la TC, eseguita senza mezzo di contrasto, conferma l'importante reazione periostale () e mostra una discreta reazione endostale ().



ingrandisci (24kB)



Figura 5: il radiogramma dell'avambraccio mostra una zona di alterazione della struttura ossea a livello del radio, in gran parte osteoaddensante, con piccole aree di rarefazione nel contesto.

ingrandisci (12kB)



Figura 6: reazione periostale significativamente aumentata rispetto all'esame eseguito precedentemente