

# Osteomielite cronica ricorrente in età pediatrica

Teresa Giani, Laura Capirchio, Gabriele Simonini, Rolando Cimaz

Servizio di Reumatologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria A. Meyer, Firenze

Le osteomieliti croniche non-batteriche (CNO, *Chronic Non-bacterial Osteomyelitis*) costituiscono un gruppo di patologie appartenenti alle sindromi autoinfiammatorie, caratterizzate dalla ricorrenza di focolai sterili di osteomielite. Il quadro clinico può associarsi a manifestazioni extra-ossee soprattutto a livello cutaneo e gastro-intestinale. L'esordio avviene prevalentemente in età pediatrica e il decorso spesso è cronico. Sebbene l'eziopatogenesi nella maggior parte dei casi non sia ancora nota, sembra essere un difetto genetico a carico dei meccanismi dell'immunità innata a favorire una periodica attivazione della flogosi.

Il trattamento di scelta è costituito dai FANS (farmaci anti-infiammatori non steroidei), soprattutto dal naprossene. I farmaci di seconda linea sono rappresentati dai biologici anti-TNF-alfa e anti-IL-1, dai bifosfonati, metotrexate e sulfasalazina. Nelle forme resistenti possono essere associati cicli di terapia steroidea.

*Non-bacterial Chronic Osteomyelitis (CNO) is an autoinflammatory disorder that mostly affects children, characterized by chronic recurrent multifocal osteomyelitis. Bone involvement is often associated with inflammation of the skin and/or the intestine. Although the etiopathogenesis in most cases is not yet known, it seems to be a genetic disorder of innate immunity mechanisms to induce a periodic activation of the inflammation. The first treatment option are non-steroidal anti-inflammatory drugs, especially naproxen. Second-line drugs include anti-TNF-alpha, anti-IL-1, bisphosphonates, methotrexate, and sulfasalazine. In case of recurrences or prolonged disease course an association with steroids should be considered.*

## Introduzione

Le sindromi autoinfiammatorie sono un gruppo eterogeneo di patologie caratterizzate da episodi febbrili ricorrenti che compaiono e risolvono in modo apparentemente spontaneo, intervallati da periodi di benessere. Alla base vi è un'alterazione nei meccanismi di regolazione del sistema immunitario innato, provocata da difetti genetici spesso noti. A differenza di quanto accade nelle malattie autoimmuni, nelle quali è coinvolto il sistema immunitario adattativo, nelle sindromi autoinfiammatorie mancano i markers dell'autoimmunità quali autoanticorpi o linfociti autoreattivi. Fanno parte della grande famiglia delle sindromi autoinfiammatorie le CNO nelle quali il bersaglio del processo infiammatorio è il tessuto osseo. Le CNO comprendono varie entità: la CRMO (*Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis*) e la sindrome SAPHO (*Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis*) e le più rare sindromi di Majeed, cherubinismo e DIRA (deficit dell'antagonista del recettore per interleuchina-1), tutte accomunate dalla presenza di flogosi sterile nel tessuto

osseo e distinte tra loro per espressione clinica, predisposizione genetica e patogenesi (tabella 1). Di seguito vengono illustrati le manifestazioni e i meccanismi patogenetici, con particolare riferimento ai quadri di CRMO e sindrome SAPHO che costituiscono le forme più frequenti di CNO.

## Presentazione clinica

La CRMO compare comunemente in età pediatrica, tra i 3 e i 15 anni, mentre la sindrome SAPHO interessa prevalentemente soggetti adulti, solitamente tra i 30 e 50 anni, e si ipotizza che costituisca l'espressione tardiva della stessa CRMO [1, 2]. L'esordio di queste patologie spesso è insidioso, caratterizzato da dolore osseo modesto, mal localizzato, esacerbato dal movimento, senza segni locali o sistemici d'infiammazione. La sintomatologia può durare mesi o anni con andamento ricorrente, cosa che può ritardare notevolmente la diagnosi. In altri casi invece le manifestazioni compaiono in modo acuto con dolore intenso, malessere e febbre. Le lesioni ossee nella CRMO sono mono- o, più frequentemente, multifocali e si lo-

calizzano prevalentemente a livello delle metafisi delle ossa lunghe (soprattutto femore e tibia), con distribuzione simmetrica. Tuttavia tutto lo scheletro, tranne il neurocranio, può essere interessato. Il quadro osseo può associarsi a manifestazioni cutanee quali pustolosi palmo-plantare, idrosadenite e psoriasi, o a patologie autoimmuni come artrite, malattia infiammatoria intestinale, vasculite o miosite.

Nella sindrome SAPHO i focolai si riscontrano prevalentemente a carico dello scheletro assiale, delle coste, dello sterno e delle clavicole, a differenza della CRMO nella quale sono coinvolte maggiormente le estremità. Spesso sono associate un'artrite mono o oligoarticolare, non erosiva, a carico delle grosse articolazioni, e un'infiammazione di tendini e legamenti [3]. L'espressione cutanea che in questi casi è spesso molto evidente va dalla pustolosi palmo-plantare all'acne (talora conglomerata e fulminante), alla psoriasi, alla sindrome di Sweet [4].

L'eziopatogenesi di queste due patologie non è chiara; si ipotizza uno sbilanciamento tra fattori pro- e anti-infiammatori. È stata osservata infatti una ridotta attivazione di ERK (extracellular-signal-regulated kinases) 1-2 in risposta allo stimolo mediato dal Toll-like receptor 4 con conseguente rimodellamento epigenetico del promotore di trascrizione SP1 (specific protein 1) di IL-10 e conseguente ridotta produzione di IL-10. La carenza di IL-10 si traduce in un difettoso effetto anti-infiammatorio e una perdita della modulazione delle attività RANK-mediate sugli osteoclasti con eccesso di TNF $\alpha$  e IL-6. Quale sia il difetto molecolare alla base della ridotta attivazione di ERK 1-2 non è noto [5].

## Diagnosi

La presentazione clinica, radiologica e istologica delle CNO è analoga a quella di un'osteomielite aspecifica; pertanto la diagnosi richiede un attento percorso di esclusione, *in primis* di patologie infettive e neoplastiche, ma anche traumatiche e metaboliche, come l'ipofosfatasi.

TABELLA 1 Malattie autoinfiammatorie ossee (da voce bibliografica 12, modificato)					
CLINICA	CRMO	SINDROME DI MAJEED	DRA	CHERUBISMO	SAPHO
Febbre	presente/assente	elevata	inusuale	assente	presente/assente
Sedi	femore, tibia, pelvi, calcagno, vertebre, clavicola	analoghe alla CRMO	ossa lunghe (soprattutto zona prossimale femore), vertebre, coste, clavicola	mascella, mandibola	scheletro assiale: coste, sterno, clavicole
Localizzazione ossea	prevalentemente metafisaria	prevalentemente metafisaria	prevalentemente metafisaria		
Manifestazioni extra-ossee	cute, articolazioni, tratto gastrointestinale, polmone	anemia diseritropoietica congenita, dermatite, epatomegalia, contratture articolari	pustolosi generalizzata, osteite, periostite	adenopatia laterocervicale	pustolosi palmoplantare, acne severa, psoriasi
Indici di flogosi	normali/elevati	elevati	elevati	normali/elevati	normali/elevati
Ereditarietà	sconosciuta	autosomica recessiva	autosomica recessiva	autosomica dominante	sconosciuta
Gene	sconosciuto	LPIN2	IL-1RN	SH3BP2	sconosciuto
Proteina difettosa	sconosciuta	Lipin2	IL-1Ra	SH3BP2	sconosciuta
Etnia	aspecifica	Arabia, Turchia	Porto Rico, Europa, Libano	aspecifica	aspecifica

Non esistono markers specifici e la diagnosi avviene per esclusione. Gli esami di laboratorio possono mostrare una moderata leucocitosi, associata a un incremento degli indici di flogosi e del valore di TNF $\alpha$  oppure risultare nella norma. La ricerca di autoanticorpi spesso è negativa, così come negative sono le indagini infettivologico-colturali.

La radiografia convenzionale nelle fasi iniziali può risultare negativa mentre successivamente mostra aree osteolitiche/osteosclerotiche, in modo del tutto analogo a quanto avviene in un'osteomielite infettiva. La scintigrafia ossea con Tc-99 è in grado di identificare nelle fasi iniziali i focolai ossei ancora silenti. Tuttavia è la risonanza magnetica nucleare, RMN *total-body*, la tecnica di *imaging* dotata di maggiore sensibilità nel documentare precocemente le lesioni ossee (figura 1). La RMN inoltre è particolarmente utile nel riconoscere compressioni vertebrali misconosciute e nell'identificare la sede più adatta alla biopsia [6]. In fase di diagnosi la RMN richiede l'impiego del mezzo di contrasto quale il gadolinio, mentre nel follow-up possono essere sufficienti scansioni dirette.

La biopsia ossea, infine, è fondamentale per documentare l'assenza di cellule neoplastiche e di agenti infettanti. L'istologia nelle fasi precoci è caratterizzata dalla presenza di un infiltrato infiammatorio sterile, costituito prevalentemente da neutrofilo che successivamente si arricchisce di linfociti, macrofagi e plasmacellule per lasciare spazio dopo anni alla formazione di aree di osteosclerosi e fibrosi (figura 2).

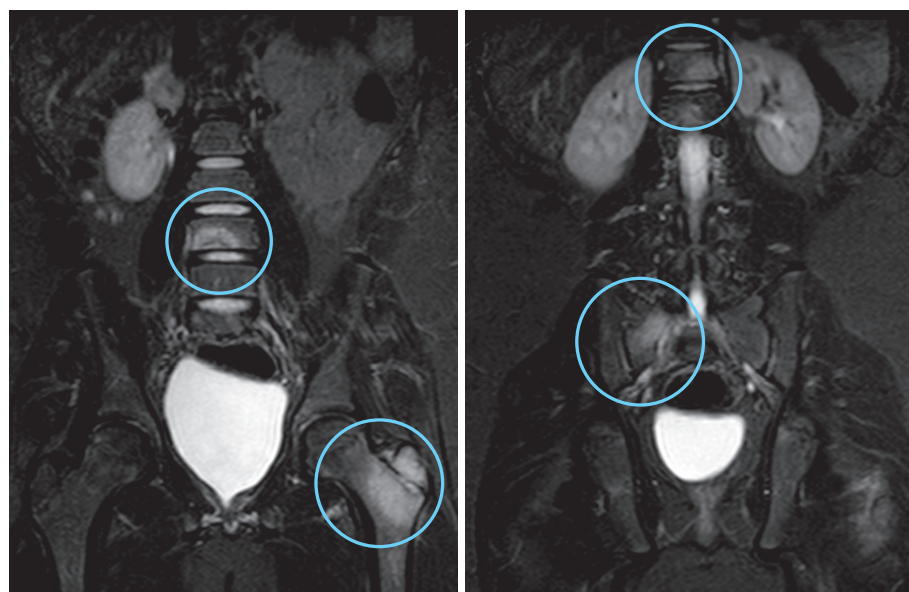


Figura 1. RMN: sezioni coronali, sequenze STIR senza m.d.c. Focolai di osteomielite in un caso di CRMO.

**Terapia**

A causa dell'espressione variabile e della rarità di queste patologie non sono disponibili indicazioni terapeutiche approvate e codificate, e pertanto la gestione è empirica (figura 3). Una certa uniformità si trova nella prima linea rappresentata dai FANS, soprattutto dal naprossene, spesso da utilizzare per un periodo protratto di alcuni mesi. I FANS si sono dimostrati piuttosto sicuri anche nei trattamenti di lunga durata e offrono un buon controllo del dolore contribuendo all'interruzione del processo infiammatorio osseo, essendo questo legato prevalentemente al coinvolgimento delle prostaglandine.

Tuttavia la scomparsa della sintomatologia può non accompagnarsi a un'effettiva risoluzione del danno osseo e, anche nel caso in cui ciò avvenga, sussiste il rischio di recidiva alla sospensione del trattamento. I FANS tuttavia non sembrano apportare un vantaggio sensibile nei casi con interessamento articolare e in quelli con coinvolgimento vertebrale [7]. La seconda linea di trattamento contempla farmaci modificatori dell'attività di malattia o DMARs (*disease modifying antirheumatic drugs*) quali metotrexate, azatioprina o sulfasalazina, eventualmente da associare a cicli di steroidi orali (prednisone 1-2 mg/kg/die per 2 settimane) e/o sistemi-

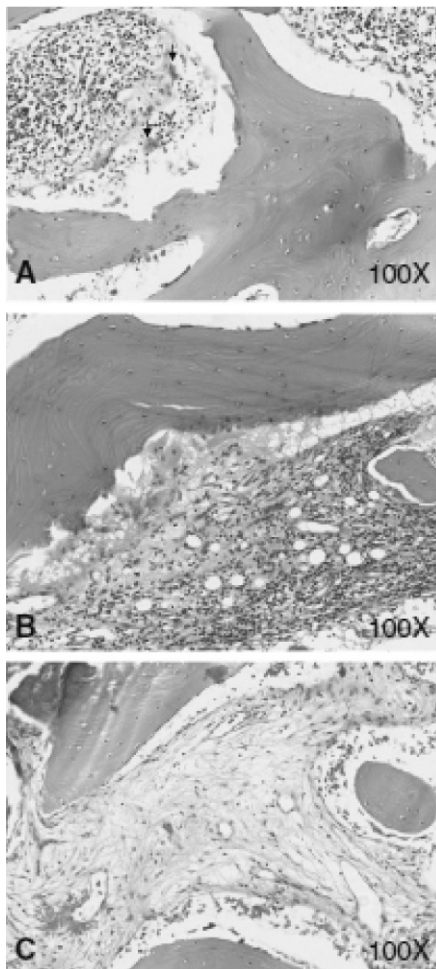


Figura 2. Caratteristiche istopatologiche nella CRMO. A) Fase precoce di CRMO: prevalenza di neutrofilii e monociti; B) fase cronica: prevalenza di linfociti, macrofagi, plasmacellule; C) fase cronica tardiva: osteolisi, osteosclerosi e fibrosi (da voce bibliografica 3, modificato).

ci (metilprednisolone 30 mg/kg/die, dose massima 1 g).

L'uso dei farmaci biologici anti-TNF $\alpha$  (infliximab, etanercept, adalimumab) trova un razionale di impiego nel limitare l'eccesso di TNF $\alpha$  riscontrato in queste malattie [8].

I bifosfonati, il cui impiego è segnalato fin dal 2004, si sono dimostrati utili nel controllo della flogosi ossea e dei sintomi a essa correlati [9]. Il pamidronato è stato impiegato secondo lo schema approvato per l'osteogenesi imperfetta con infusioni di 1 g/kg/die per tre giorni consecutivi e ripetuto in caso di persistenza o recidiva delle lesioni. L'uso in età pediatrica tuttavia solleva dubbi sulla loro sicurezza sia per gli effetti collaterali a breve termine che per quelli a lungo termine.

Esigui, sebbene positivi, sono i dati relativi all'impiego di anti-IL-1, quale anakinra, alla dose di 2 mg/kg/die [10].

Sulle manifestazioni cutanee, che caratterizzano soprattutto la sindrome SAPHO

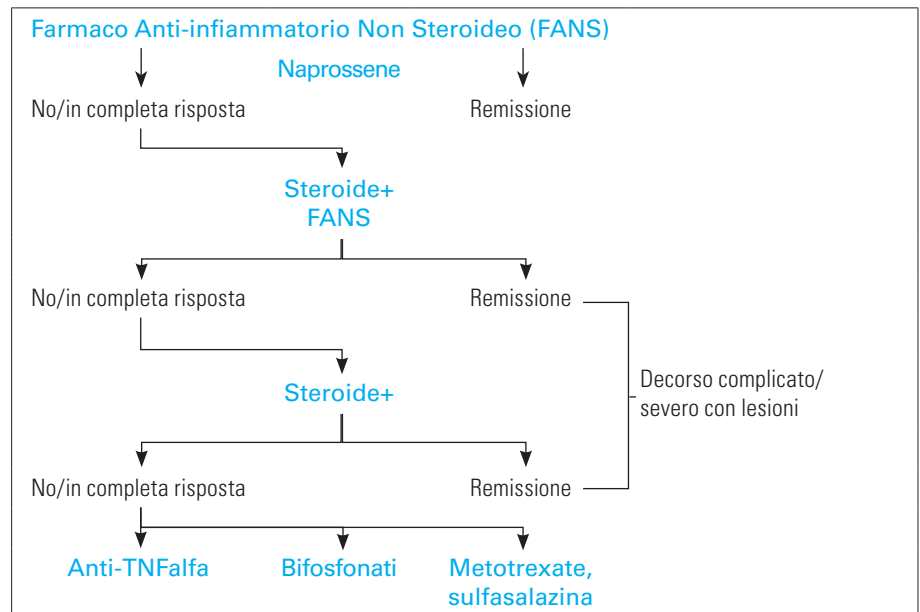


Figura 3. Flow-chart terapia per la CRMO.

e spesso ne costituiscono l'aspetto predominante, i trattamenti suddetti non sembrano particolarmente efficaci; pertanto la collaborazione con gli specialisti dermatologi e l'uso concomitante di preparazioni topiche possono risultare di aiuto.

Salvo rari casi nei quali la malattia ha un andamento autolimitante, in genere si osserva un decorso intermittente o cronicamente persistente. La permanenza a un anno di lesioni documentabili alla risonanza, nonostante la terapia, può essere considerato un segno predittivo di cronicizzazione. Più del 65% dei pazienti trattati per un anno con FANS mostra alle indagini radiologiche la comparsa di nuove lesioni clinicamente silenti; questo dato solleva molti interrogativi sulla durata del trattamento e sulla pianificazione dei controlli.

La prognosi è legata all'attività di malattia e alla sua durata con un peggiore *outcome* in pazienti che esordiscono precocemente e con un maggior numero di sedi ossee interessate al momento della diagnosi, e in quei pazienti che mostrano un'associazione con altre condizioni quali psoriasi, artrite e malattia infiammatoria cronica dell'intestino. Il coinvolgimento osseo può complicarsi con fratture, soprattutto a livello della colonna con rischio di crollo vertebrale, insorgenza di scoliosi e difetti di crescita.

### Cherubismo

Il cherubismo è una rara malattia, di cui attualmente sono segnalati circa 300 casi, che si caratterizza per la comparsa tra i 2 e i 5 anni di età di una progressiva tumefazione bilaterale, talora asimmetrica, asintomatica, a carico della mandibola e/o alla mascella, che generalmente si arresta in

modo spontaneo dopo l'adolescenza. Le lesioni sono provocate da un'eccessiva attività osteoclastica e una graduale espansione del tessuto fibroso. Il gonfiore delle guance e l'atteggiamento degli occhi rivolti verso l'alto conferiscono al viso l'aspetto detto a "cherubino" [11]. Il quadro può complicarsi con difetti di dentizione, linguaggio, masticazione, deglutizione, respirazione.

Nel 50% dei casi si tratta di una patologia familiare, a trasmissione autosomica dominante, mentre negli altri si tratta di forme *de novo*. Vi sono segnalazioni circa l'uso di farmaci anti-TNF $\alpha$  da impiegare durante la fase di attività, mentre il trattamento chirurgico può essere considerato una volta che il processo si è arrestato, per correggere danni funzionali o per motivi estetici.

### Sindrome di Majeed

La sindrome di Majeed è un raro disordine su base autosomica recessiva, caratterizzato da una triade di elementi: lesioni infiammatorie ossee diffuse e ricorrenti, anemia diseritropoietica microcitica congenita e dermatosi infiammatoria neutrofila (dermatite di Sweet). L'esordio avviene nella prima infanzia e il decorso è severo, spesso associato alla presenza di febbre [12].

Il trattamento è legato soprattutto a FANS, steroidi e farmaci anti-IL-1.

### Sindrome DIRA

La sindrome DIRA (*deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist*) è un disordine a trasmissione autosomica recessiva che esordisce nei primi giorni di vita con rash cutaneo pustoloso, focolai multipli di periostite e osteomielite con coinvolgimento preferenziale delle coste e delle ossa lunghe in presenza di un incremento degli in-

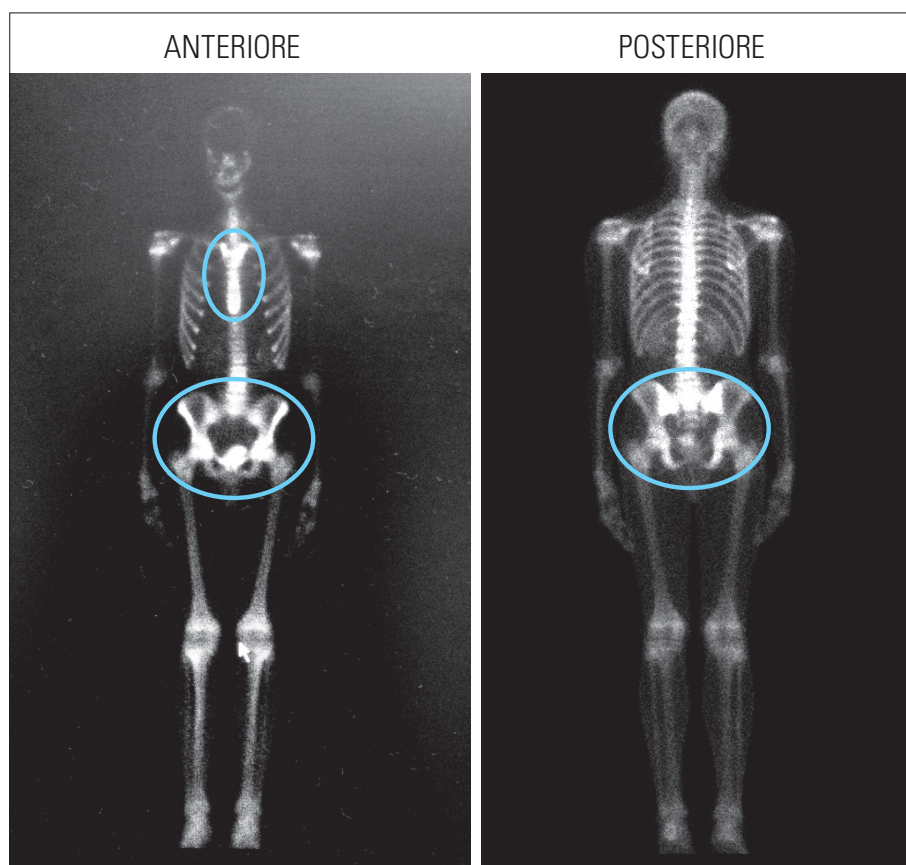


Figura 4. Scintigrafia ossea total-body.

dici di flogosi. La febbre invece è spesso assente. La risposta ai farmaci anti-IL-1 pare essere brillante.

### Conclusioni

Le malattie infiammatorie croniche ossee sono patologie rare e le scoperte relative ai meccanismi patogenetici sono attualmente in piena espansione, sulla scia degli studi e delle scoperte che stanno coinvolgendo il campo delle sindromi autoinfiammatorie e che potranno portare vantaggi in campo terapeutico con la messa a punto di farma-

ci mirati. Dato che l'esordio avviene prevalentemente in età pediatrica, la diagnosi precoce e il controllo adeguato dello stato infiammatorio sono importanti non solo per la qualità della vita, ma anche per la prevenzione delle complicanze come fratture patologiche e scoliosi.

### Conflitto d'interessi

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto d'interessi.

✉ [teresa.giani@meyer.it](mailto:teresa.giani@meyer.it)

1. Alshammari A, Usmani S, Elgazzar AH, et al. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis in Children: A Multidisciplinary Approach is needed to establish a Diagnosis. *World J Nucl Med* 2013;12:120-3.

2. Hayem G. SAPHO syndrome. *Rev Prat* 2004;54:1635-6.

3. Hedrich CM, Hofmann SR, Pablik J, et al. Autoinflammatory bone disorders with special focus on chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Pediatr Rheumatol J* 2013;11:47.

4. Rukavina I. SAPHO syndrome: a review. *J Child Orthop* 2015;9:19-27.

5. Hofmann SR, Schwarz T, Moller JC, et al. Chronic non-bacterial osteomyelitis is associated with impaired Sp1 signaling, reduced IL-10 promoter phosphorylation, and reduced myeloid IL-10 expression. *Clin Immunol* 2011;141:317-27.

6. Fritz J, Tzaribatchev N, Claussen C, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: comparison of whole-body MR imaging with radiography and correlation with clinical and laboratory data. *Radiology* 2009;252:842-51.

7. Beck C, Morbach H, Beer M, et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis in childhood: prospective follow-up during the first year of anti-inflammatory treatment. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R74.

8. Borzutzky A, Stern S, Reiff A, et al. Pediatric chronic non bacterial osteomyelitis. *Pediatrics* 2012;130:1190-7.

9. Kerrison C, Davidson JE, Cleary AG, et al. Pamidronate in the treatment of childhood SAPHO syndrome. *Rheumatology* 2004; 43:1246-51.

10. Eleftheriou D, Gerschman T, Sebire N, et al. Biologic therapy in refractory chronic non-bacterial osteomyelitis of childhood. *Rheumatology* 2010;49:1505-12.

11. Papadaki ME, Lietman SA, Levine MA, et al. Cherubism: best clinical practice. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:suppl1:S6.

12. Stern SM, Ferguson PJ. Autoinflammatory bone diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2013;39:735-49.

### MESSAGGI CHIAVE

- > CRMO e SAPHO fanno parte delle sindromi autoinfiammatorie; sono patologie rare, a esordio in età pediatrica, la cui eziologia è sconosciuta e la cui patogenesi interessa il sistema immunitario innato.
- > L'osso è la sede target. Le lesioni ossee possono essere mono- o più frequentemente multi-focali e si localizzano a livello delle metafisi delle ossa lunghe, clavicole, corpi vertebrali, pelvi, sterno, mandibola.
- > Tra le manifestazioni extra-ossee spiccano quelle cutanee (fondamentale nella SAPHO), articolari e gastrointestinali.
- > Non esistono markers diagnostici.
- > Gli esami di laboratorio non sono informativi.
- > La diagnosi è di esclusione, soprattutto delle forme infettive e neoplastiche.
- > La RMN total-body identifica precocemente le lesioni ossee e anche quelle clinicamente silenti.
- > L'istologia mostra un infiltrato infiammatorio sterile, con neutrofilii in fase precoce, linfociti e plasmacellule in fase cronica con aree di osteolisi, osteosclerosi e fibrosi nelle fasi tardive.
- > Il decorso è variabile: monofasico o più frequentemente ricorrente o persistente.
- > La terapia di prima linea prevede l'uso di FANS, soprattutto naprossene. La seconda linea comprende metotrexate e sulfasalazina e soprattutto i farmaci biologici anti-TNFalfa e anti-IL-1 e i bifosfonati. Gli steroidi orali o sistemici possono essere associati nelle fasi di maggiore intensità di malattia.