

OCMR : UN DIAGNOSTIC A NE PAS MECONNAITRE ET A NE PAS FAIRE PAR EXCES

F Nugues, S Bessaguet, R Doumit, E Grangette - GRENOBLE

1) Introduction :

L'ostéomyélite multifocale chronique récurrente (OCMR) aussi nommée ostéomyélite chronique non bactérienne (CNO) est une maladie auto-inflammatoire caractérisée en imagerie par des lésions osseuses lytiques et sclérosantes. Elle atteint les enfants avec un âge moyen de 9 ans et une prédominance féminine en Europe (ratio F/H de 2/1) se manifestant par douleurs chroniques récurrentes alternant avec des phases de rémission.

C'est une maladie rare avec une prévalence à 1 à 2 pour 1 000 000.

La physiopathologie n'est pas complètement élucidée mais Hendrich et al ont démontré l'existence d'une dysrégulation immunitaire avec une baisse des cytokines anti inflammatoires et une augmentation des cytokines pro inflammatoires.

Dans le spectre des OCMR, il existe des formes monogéniques rares :

- Majeed syndrome : maladie auto inflammatoire génétique se caractérisant par la triade : OCMR, anémie microcytaire congénitale et dermatite neutrophilique. Il s'agit d'une maladie autosomique récessive par mutation du gène LIPIN2, diagnostiquée chez le nourrisson entre 1 et 2 ans.
- DIRA (IL2 antagonist receptor deficiencie) : caractérisé par des ostéites lytiques aseptiques multiples, une périostite et une pustulose pendant la période néonatale.

2) Quand y penser ?

Un enfant qui présente des douleurs récurrentes des métaphyses des membres inférieurs, des clavicules, de la mandibule, des vertèbres dorsales, majorées la nuit avec possible œdème et chaleur locale. Les douleurs peuvent s'accompagner de fièvre et parfois d'une atteinte extra osseuse comme le psoriasis, une pustulose palmo-plantaire, une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), et de l'acnée sévère.

3) Clinique :

Il s'agit de douleurs d'horaires inflammatoires (matin et nuit), multifocales, et symétriques dans 50% des cas. Elles peuvent s'accompagner d'un gonflement local, de chaleur et d'une impotence fonctionnelle.

Les sites les plus fréquemment atteints sont les métaphyses des os longs des membres inférieurs, le rachis, le pelvis et les pieds.

Les sites très évocateurs mais moins fréquemment touchés sont les clavicules, le sternum et la mandibule. A noter, que l'atteinte des clavicules et de la mandibule peut être isolée.

Une arthrite est associée dans 40% des cas et de la fièvre dans 20% des cas.

L'association à d'autres pathologies inflammatoires est possible dans 20% des cas : arthrite juvénile idiopathique (AJI), spondylarthrite ankylosante (SpA), manifestation dermatologique (psoriasis, pustulose palmo-plantaire, acné sévère, syndrome de Sweet)

4) Biologie :

Il peut exister une augmentation des marqueurs inflammatoires très variable selon les études, mais l'augmentation reste modérée avec une diminution dans les périodes inactives.

Le HLAB27 est positif dans 7% des cas mais non systématiquement associé à une SpA.

5) Imagerie :

- Radiographies : elles sont indiquées en 1ere intention sur des douleurs et peuvent être normales au début puis montrent des lésions lytiques initialement puis une sclérose ou une hyperostose progressive. L'atteinte est polymorphe et siège au niveau des métaphyses des os longs et équivalent métaphysaires. Les appositions périostées sont plus rares sur les os longs mais fréquentes au niveau des clavicules. L'hyperostose des clavicules et de la mandibule est classique.
- BodyMR : bilan initial d'extension, suivi, éliminer les diagnostics différentiels
 - o Protocole : séquences coronales STIR corps entier (mains sous les fesses doigts écartés), sagittale STIR sur le rachis, sagittale STIR sur les pieds OU 3D STIR corps entier. Certains auteurs réalisent des séquences T1 et de diffusion complémentaires et des coupes axiales sur les genoux et le pelvis.
 - o Elle montre un œdème en hypersignal STIR osseux centré sur les métaphyses.
 - o Une infiltration des parties molles peut être visible dans 50% des cas et plus particulièrement dans l'atteinte des clavicules et de la mandibule (rare concernant les vertèbres)
 - o 50% des lésions découvertes sur la bodyMR sont asymptomatiques

3 patterns sont décrits :

- Tibio-appendiculaire multifocale : atteinte multifocale, et notamment des tibias et des os du tarse, sans atteinte des clavicules → phénotype sévère à prédominance masculine
- Claviculo-spinal paucifocale : atteinte claviculaire et/ou vertébrale, sans atteinte tibiale ni pelvienne -> phénotype peu sévère à prédominance féminine
- Tibio-claviculaire : atteinte synchrone tibiale (distale) et des clavicules, sans atteinte des os du tarse ni vertébrale -> phénotype intermédiaire

Focus sur l'atteinte rachidienne :

Souvent répertoriée en IRM mais asymptomatique.

Il s'agit d'une spondylite avec une localisation thoracique du plateau supéro-postérieur le plus fréquemment, sans atteinte discale classiquement quand l'atteinte est uni-focale ou pluri-focale non contiguë. Quand l'atteinte est pluri-étagée (60% des cas) il peut y avoir une atteinte discale associée sans œdème des parties molles et sans collection. Il peut exister un tassement au diagnostic qu'il est important de rechercher pour le pronostic puisque la perte de hauteur n'est pas rétablie après traitement.

Il n'existe pas de paramètres ou sites spécifiques corrélés à la sévérité clinique en dehors du nombre de sites atteints.

6) Critères diagnostic

Jansson critères : 2 critères majeurs OU 1 critère majeur et 3 critères mineurs

Critères majeurs :

- Radiographies montrant des lésions osseuses ostéolytiques/ostéosclérosantes
- Lésions multifocales
- Pustulose palmo-plantaire
- Biopsie osseuse stérile avec signes inflammatoires/fibrose/sclérose

Critères mineurs

- Bon état général et NFS normale
- Augmentation CRP/VS

- Durée > 6 mois
- Hyperostoses
- Histoire familiale de maladie auto inflammatoire

Brisol criteres :

- Clinique typique (douleurs osseuses localisées ou inflammation),
- Radiologie typique,
- Et 1 critère parmi : > 1 os touché avec une CRP <30, biopsie retrouvant des signes inflammatoires et de fibrose ou sclérose sans bactérie

Une biopsie osseuse peut être indiquée en cas :

- D'atteinte focale ou atypique
- D'âge < 2 ans
- D'évolution atypique sous traitement

Elle retrouve des signes de résorption avec augmentation des ostéoclastes, un abcès peut être retrouvé sans bactérie, et à la phase chronique : ostéolyse, ostéonécrose, fibrose et sclérose.

Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion et le délai au diagnostic est entre 17 mois et 24 mois en moyenne dans les différentes séries d'études réalisées.

7) Les diagnostics à éliminer et les pièges diagnostics :

- Infection :
 - Ostéomyélite : infection hémotogène chez les enfants < 3 ans avec une atteinte préférentielle des métaphyses des os longs (germes les plus fréquents sont le Staph aureus, B hemolyticus strepto, Strepto pneumoniae, E coli, Pseudomonas areuginosa) et Kingella Kingae chez les plus petits. L'atteinte des parties molles est importante pouvant s'associer à des abcès. Les marqueurs inflammatoires sont plus élevés (sauf pour Kingella Kingae) et l'atteinte vertébrale est centrée sur le disque.
 - Tuberculose : atteinte vertébrale prédominante, touchant la jonction thoraco-lombaire avec une atteinte péri discale et une disparition du disque (détruit ou hernié dans la vertèbre) et un abcès péri-dural OU une atteinte antérieure avec

abcès sous périosté. L'atteinte inflammatoire des parties molles est importante.

- Tumeur :
 - Ostéosarcome et sarcome d'Ewing : masse dans les parties molles avec rupture de la corticale, d'aspect destructeur, en hyposignal T2 et T1.

- Syndrome lympho-prolifératif :
 - Leucémie : bandes claires métaphysaires, ostéopénie, lésions ostéolytiques, sans sclérose contrairement à l'OCMR
 - Lymphome : le plus fréquemment l'atteinte osseuse est secondaire à un lymphome systémique. Quand l'atteinte osseuse est primitive, il s'agit de lésions lytiques avec parfois une réaction périostée ou une rupture corticale.

- Histiocytose : atteinte classique du crâne (jamais dans l'OCMR), des vertèbres et du pelvis. Il n'existe pas de sclérose périphérique, elle atteint la diaphyse des os longs, et la classique vertebra plana.

- Incidentalome :
 - L'œdème épiphysaire focal (FOPE) entre 12 et 16 ans, œdème focal centré sur la physe et s'étendant à l'épiphysaire et la métaphyse
 - La conversion médullaire : îlot de moelle rouge résiduelle ou hyperhémie ou remodelage osseux avant l'âge de 15 ans, aspect patchy en IRM hyperSTIR

- Traumatisme : le syndrome douloureux régional complexe secondaire à un traumatisme ou une immobilisation, donne un aspect d'œdème osseux patchy, une ostéopénie, un œdème des tissus mous, et un épaissement de la peau.

- Traitements : Bi-phosphonate (bandes denses métaphysaires en hypersignal STIR), Radiothérapie et chimiothérapie (accélération de la conversion grasseuse de la moelle en hypersignal T1), GCSF (hyperplasie de moelle rouge).

- Maladie métabolique : déficit en vitamine C (scorbut) atteinte péri métaphysaire pouvant s'étendre à la diaphyse, bilatérale et symétrique, hémorragie sous périostée avec œdème des parties molles et rehaussement annulaire.

8) Traitement

En 1^{ère} ligne on retrouve les AINS et en deuxième ligne les bi phosphonates ou les anti-TNFa plus ou moins associés à des cures de corticothérapie.

Le but étant de traiter le plus tôt possible pour éviter les complications osseuses à type de déformation et fractures vertébrales.

Références :

Wipff J, Adamsbaum C, Kahan A, Job-Deslandre C. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Joint Bone Spine*. 2011 Dec;78(6):555-60. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.02.010. Epub 2011 Mar 26. PMID: 21441060.

Falip C, Alison M, Boutry N, Job-Deslandre C, Cotten A, Azoulay R, Adamsbaum C. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO): a longitudinal case series review. *Pediatr Radiol*. 2013 Mar;43(3):355-75. doi: 10.1007/s00247-012-2544-6. Epub 2012 Dec 22. PMID: 23263195.

Hofmann SR, Kapplusch F, Girschick HJ, Morbach H, Pablik J, Ferguson PJ, Hedrich CM. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO): Presentation, Pathogenesis, and Treatment. *Curr Osteoporos Rep*. 2017 Dec;15(6):542-554. doi: 10.1007/s11914-017-0405-9. PMID: 29080202; PMCID: PMC5705736.

Koryllou A, Mejri M, Theodoropoulou K, Hofer M, Carlomagno R. Chronic Nonbacterial Osteomyelitis in Children. *Children (Basel)*. 2021 Jun 25;8(7):551. doi: 10.3390/children8070551. PMID: 34202154; PMCID: PMC8303960.

Zhao Y, Ferguson PJ. Chronic Nonbacterial Osteomyelitis and Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis in Children. *Pediatr Clin North Am*. 2018 Aug;65(4):783-800. doi: 10.1016/j.pcl.2018.04.003. PMID: 30031498.

Nico MAC, Araújo FF, Guimarães JB, da Cruz IAN, Silva FD, Carneiro BC, Filho AGO. Chronic nonbacterial osteomyelitis: the role of whole-body MRI. *Insights Imaging*. 2022 Sep 16;13(1):149. doi: 10.1186/s13244-022-01288-3. PMID: 36114435; PMCID: PMC9481810.

Chen Z, Cheng L, Feng G. Bone inflammation and chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018 Mar;22(5):1380-1386. doi: 10.26355/eurrev_201803_14482. PMID: 29565497.

Sergi CM, Miller E, Demellawy DE, Shen F, Zhang M. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. A narrative and pictorial review. *Front Immunol*. 2022 Aug 22;13:959575. doi: 10.3389/fimmu.2022.959575. PMID: 36072576; PMCID: PMC9441751.

Guariento A, Sharma P, Andronikou S. MRI features of spinal chronic recurrent multifocal osteomyelitis/chronic non-bacterial osteomyelitis in children. *Pediatr Radiol*. 2023 Sep;53(10):2092-2103. doi: 10.1007/s00247-023-05688-5. Epub 2023 May 19. PMID: 37204463.

Andronikou S, Mendes da Costa T, Hussien M, Ramanan AV. Radiological diagnosis of chronic recurrent multifocal osteomyelitis using whole-body MRI-based lesion distribution patterns. *Clin Radiol*. 2019 Sep;74(9):737.e3-737.e15. doi: 10.1016/j.crad.2019.02.021. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31280883.

Sato TS, Watal P, Ferguson PJ. Imaging mimics of chronic recurrent multifocal osteomyelitis: avoiding pitfalls in a diagnosis of exclusion. *Pediatr Radiol*. 2020 Jan;50(1):124-136. doi: 10.1007/s00247-019-04510-5. Epub 2020 Jan 4. PMID: 31901992.

Menashe SJ, Iyer RS, Ngo AV, Rosenwasser NL, Zhao Y, Maloney E. Whole-body MRI at initial presentation of pediatric chronic recurrent multifocal osteomyelitis and correlation with clinical assessment. *Pediatr Radiol*. 2022 Nov;52(12):2377-2387. doi: 10.1007/s00247-022-05388-6. Epub 2022 Jun 7. PMID: 35670843.