

Možnosti diagnostiky chronickej multifokálnej recidivujúcej osteomyelitídy: kazuistiky

Diagnostic Options in Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis: Case Reports

M. KOKAVEC¹, H. SAMEKOVÁ¹, E. KOŠKOVÁ², I. MAKAIOVÁ³

¹ Ortopedická klinika LFUK a DFNSP, Bratislava

² Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

³ Klinika nukleárnej medicíny LFUK, Bratislava

SUMMARY

Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) is the most severe form of chronic non-bacterial osteomyelitis. In children and adolescents, the metaphyses of long bones are affected most frequently, but the lesions can be found at any site on the skeleton, as well as in other organs such as the skin, eyes, gastrointestinal tract or lungs. Since the clinical signs of CRMO and its course are not invariable and clear, it is often very difficult to make a clinical diagnosis.

The authors present their experience with the CRMO diagnosis in three cases. In the first patient, CRMO was localised in the left proximal tibia, left proximal femur, left sacrum and left clavicle bone. In the second patient, it was found in the left distal tibia, tarsometatarsal joints of the left foot and left distal femur. The third patient showed lesions in the inferior pubic ramus and ischial bone on the left side. With interdisciplinary co-operation it was possible to make the exact diagnosis of CRMO in all three female patients, and the disease was successfully managed. A precise therapeutic procedure could be derived from the results of randomised controlled studies which, however, cannot be made because of an infrequent occurrence of this disease. A meta-analysis of the cases so far published in the literature would be a more likely option.

Key words: chronic recurrent multifocal osteomyelitis, chronic non-bacterial osteomyelitis.

ÚVOD

Chronická multifokálna recidivujúca osteomyelitída (CRMO) je najťažšou formou chronickej nebakteriálnej osteomyelitídy (CNO) so vzácnou incidenciou (1:1 000 000) a typickými nálezmi kostných lézií, zápalu a bolesti. Mnohí autori považujú CRMO za autoimúnne ochorenie, mnohí za ochorenie združené so SAPHO syndrómom (4).

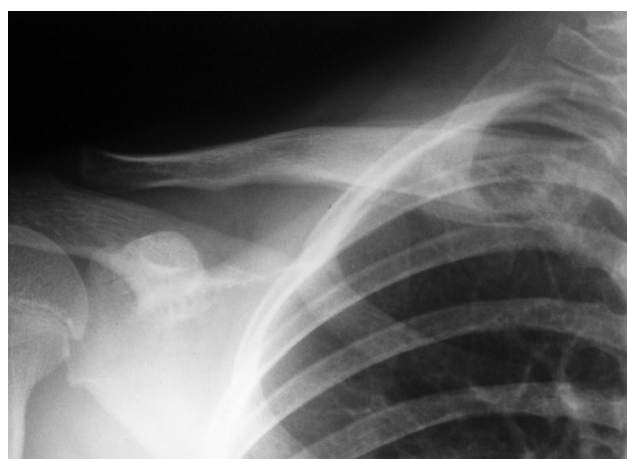
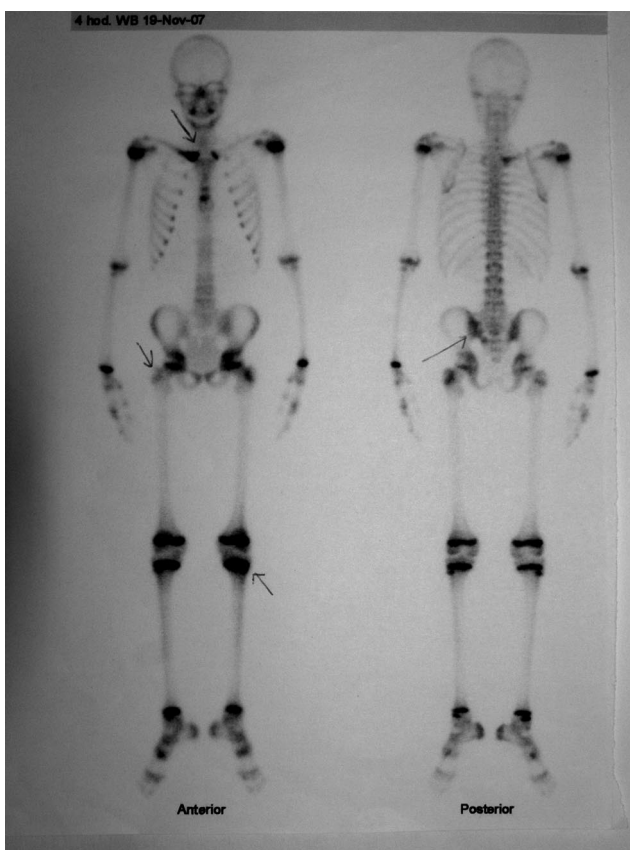
U detí a adolescentov CNO predominantne postihuje metafýzy dlhých kostí, ale opísaný je aj multiorgánový postih (koža, oči, gastrointestinálny trakt, pľúca) (3). Stanovenie klinickej diagnózy však býva obtiažne, nakoľko priebeh choroby je nestály. Okrem fyzikálneho vyšetrenia je potrebné vo väčšine prípadov vykonať abdominálnu ultrasonografiu, konvenčnú rtg snímku, MRI, technéciovú scintigrafiu, ezofagogastroduodenoskopiu, kolonoskopiu a test na HLA B27 (6). Laboratórne nálezy u CNO nebývajú prediktívne (9). Technéciové kostné skeny sú nápomocné pri odhaľovaní iniciálnych štádií klinicky nemých CNO lézií (6). Celotelové MRI a celotelová gamagrafia sú prínosom pre odhalenie prítomnosti kostných lézií kdekoľvek na skelete (8). U detí a adolescentov s CNO bývajú prítomné kožné prejavy, ako sú palmoplantárna pustulóza, psoriáza a acne conglobata (3).

Aj keď je CRMO forma CNO známa už viac ako 30 rokov pôvod a patogenéza tohto ochorenia dodnes nie sú známe (2, 3). Vedecké bádanie je orientované na výskum autoinflamatórnych ochorení, autoimunity, porúch metabolizmu a postinfekčného reaktívneho zápalu. CNO sa často prejavuje ako artritída združená s entezitídou (ERA). ERA (taktiež nazývaná adolescentná spondylartropatia) spolu s psoriatickou artritídou boli zaznamenané v dlhodobých sledovaniach detí a adolescentov s CNO, a to aj napriek dlhodobej protizápalovej liečbe (4, 6, 9, 10). Artritída býva prítomná až u 80 % pacientov s CNO (4).

Autori predstavujú svoje skúsenosti s diagnostikou CRMO na troch kazuistikách.

Kazuistika 1

Desaťročná pacientka bola odoslaná na ortopedické vyšetrenie pre bolesti v ľavom bedrovom kĺbe a intermitentné krívanie. Bola zhotovená konvenčná predozadná rtg snímka, na ktorej bolo zreteľné prejasnenie proximálneho femuru vľavo. Bolo zrealizované MRI vyšetrenie, ktoré suponovalo osteomyelitický proces proximálneho femuru vľavo (diferenciálne diagnosticky do úvahy prichádzal eozinofilný granulóm alebo fibrózna dysplázia). Následne bola vykonaná probatórna biopsia femuru vľavo, ktorá nepotvrdila prítomnosť



Obr. 1. Obrazová dokumentácia 10-ročnej pacientky: a – klinicky zrejmé zdurení pravej klavikuly; b – rtg nález počiatkových zmien pravej klavikuly pri CRMO; c – technéciová gamagrafia s ložiskami zvýšenej aktivity v ľavom kolene, ľavom femure, ľavom os sacrum a pravej klavikule; d – rtg progresia zmien na klavikule vpravo

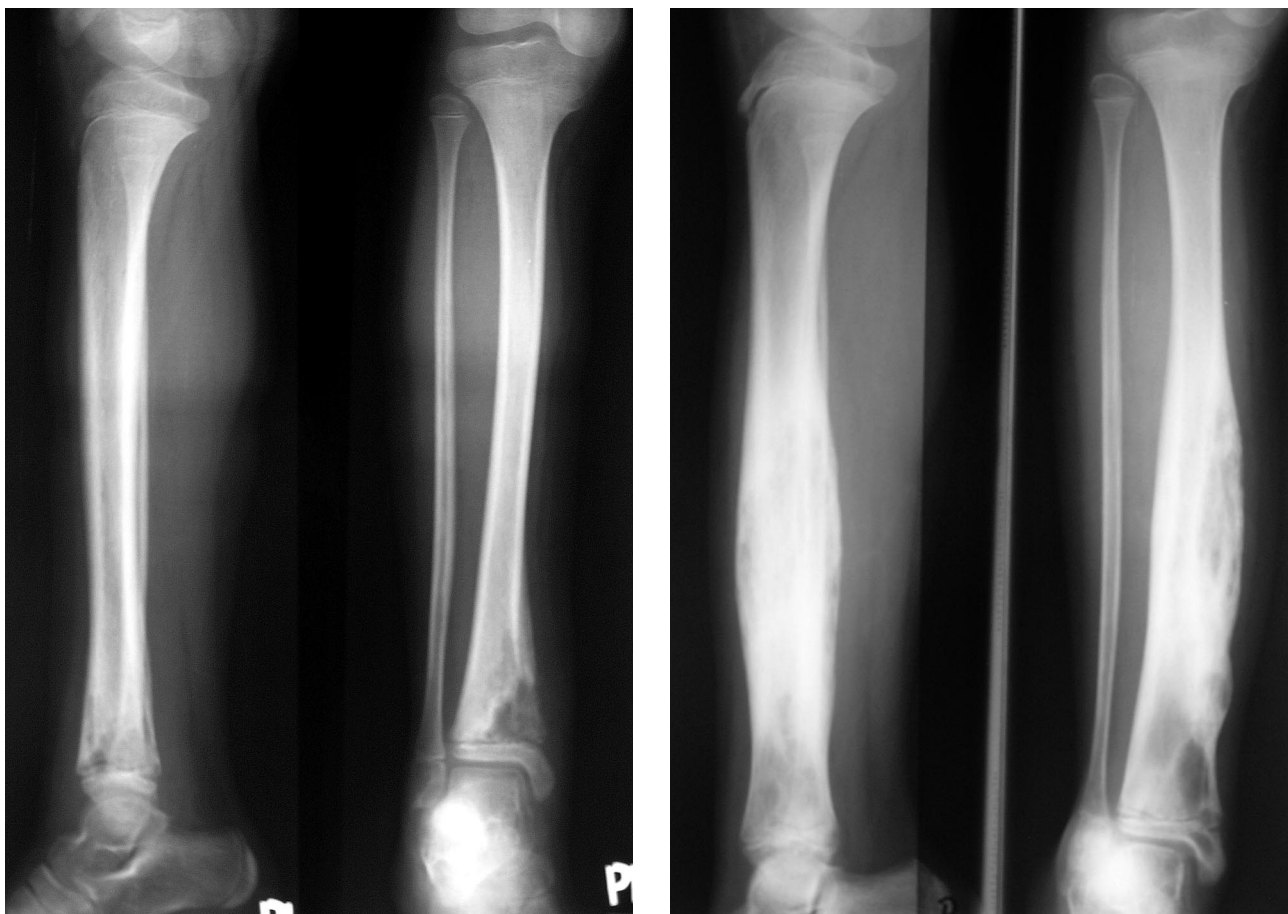
a/b
c/d

malignity. Kultiváciou tkaniva nebol zistený aeróbný ani anaeróbný patogén. Sedimentácia erytrocytov (FW) sa pohybovala na hodnotách 32/65 až 80/118, CRP 8–36, evidentná bola lymfocytóza, hyperimmunoglobulinémia, pozitivita IgG a IgM na *Mycoplasma pneumoniae*. Interné vyšetrenie potvrdilo intoleranciu laktózy, hepatomegáliu a dysmorfriu žľaz. Následne vznikol opuch pravej klavikuly s bolesťou, vykonaná bola konvenčná rtg snímka pravej klavikuly (obr. 1a, b). Gamagrafia odhalila ložiská zvýšenej aktivity v proximálnej tibií vľavo, proximálnom femure vľavo, os sacrum vľavo a klavikule vpravo (obr. 1c). Probatórna biopsia z pravej klavikuly nepotvrdila nález malignity, ale supponovala chro-

nický zápal, bez kultivačného dôkazu vyvolávajúceho patogénu. Po konzultácii detského reumatológa pre HLA A2,9 B12,16 CW 4 W 6 bola nasadená antibiotická (ATB) perorálna liečba (ciprofloxacín 2 x 500 mg) na 3 týždne a nesteroidné antiflogistiká (NSA). Po liečbe nastal výrazný ústup zdurenia klavikuly vpravo. Pacientka bola 6 mesiacov bez ťažkostí, ale po očkovaní proti tuberkulóze bolo registrované opakované zdurení klavikuly, progresia rtg nálezu a zvýšenie FW (obr. 1d). Po liečbe NSA stav postupne ustúpil. V súčasnej dobe je pacientka 28 mesiacov po liečbe bez ťažkostí a klinických prejavov ochorenia.

Kazuistika 2

Na ortopedickú ambulanciu bola odoslaná 8-ročná pacientka s mesačnou anamnézou opuchu ľavého členka. Na rtg snímke bolo prítomné prejasnenie distálnej



Obr. 2. Obrazová dokumentácia 8-ročnej pacientky: a – rtg nález počiatkových zmien ľavej tibie; b – zhoršenie rtg nálezu v diaľke ľavej tibie

metafýzy tibie vľavo (obr. 2a). Bola prítomná FW 95/125, CRP 27, hyperimmunoglobulinémia, z onkomarkrov boli zvýšené NSE, TK a FER. CT vyšetrenie supponovalo tumoróznú léziu (diferenciálne diagnosticky histiocytózu), gamagrafia nevylúčila maligný charakter zmien a odhalila aktivitu v tarzo-metatarzálnom kĺbe vľavo. Bola vykonaná probatórna biopsia, ktorá odhalila chronické zápalové zmeny s fibrotizáciou, bez neoplastických zmien. Kultiváciou tkaniva nebol zistený aeróbnny ani anaeróbnny patogén.

Napriek perorálnej ATB liečbe (clindamycin 3 x 150 mg) v trvaní 4 týždňov došlo k zhoršeniu klinického a rtg nálezu (obr. 2b). U pacientky bola vykonaná extrakcia 10 mliečnych zubov, napriek tomu v laboratórnom náleze pretrvávala FW 75/120, CRP 130, lymfocytóza, pedikulóza, porucha imunoregulácie a anemizácia. Po konzultácii reumatológa bola nasadená opakovane intravenózna ATB liečba (gentamicin 2 x 40 mg a cefalotin 3 x 600 mg) na 12 dní, potom zmenené na perorálne podávaný ciprofloxacín 2 x 125 mg po dobu 6 týždňov. Pre pretrvávajúce nálezu bola indikovaná gamagrafia. Gamagrafické vyšetrenie odhalilo nové zápalové ložisko distálneho femuru vľavo a vymiznutie aktivity v tarzometatarzálnom spojení. Opakované bioptické vyšetrenie potvrdilo zápalové zmeny,

reparatívnu fibrózu a osteosklerózu, vylúčilo malignitu. Nakoľko bola liečba NSA účinná, bola reumatológom stanovená diagnóza CRMO. Následne bolo registrované opakované zhoršenie lokálneho nálezu, bol podaný perorálne prednison na 5 týždňov, po ktorom bolo registrované zmenšenie opuchu a zmiernenie bolestí. V súčasnej dobe je pacientka 18 mesiacov po liečbe bez ťažkostí, pretrvávajú však reziduálna valgózita členka.

Kazuistika 3

Na rajónnu ortopedickú ambulanciu bola odoslaná 10-ročná pacientka s bolesťou ľavej koxy. Na rtg bolo odhalené cystické prejasnenie *ramus inferior ossis pubis* (obr. 3a). CT a MRI nálezy supponovali tumorózny proces s prerastom do mäkkých tkanív, diferenciálne diagnosticky aseptickú nekrózu (obr. 3b). FW bola 40/80, prítomná bola hypergamaglobulinémia, onkomarkery (NSE, TK, FER) boli zvýšené. Gamagrafické vyšetrenie nediferencovalo tumorózny proces, vylúčilo aseptickú nekrózu a odhalilo zvýšenú aktivitu v os ischii a v ľavom acetábule. Biopické vyšetrenie nepotvrdilo známky neoplázie, kultiváciou tkaniva nebol potvrdený aeróbnny ani anaeróbnny patogén. Kontrolné CT vyšetrenie verifikovalo zmenšený kostný nález, skôr zápalového charakteru. Po 6 mesiacoch sa dostavili opakované



Obr. 3. Obrazová dokumentácia 10-ročnej pacientky: a – primárna rtg snímka s nálezom cystického prejasnenia ramus inferior ossis pubis; b – CT nález CRMO na ramus inferior ossis pubis

bolesti, na predozadnej rtg snímke boli evidentné známky progresie nálezu. Zopakované bolo bioptické vyšetrenie s nálezom fibrotizácie dreňových priestorov bez neoplastických zmien. Pre povrchový infekť operačnej rany v inguine s kultivačným nálezom *Escherichia coli* a *Acinetobacter* bola pacientka preliečená intravenózne ATB (gentamicin 2 x 40 mg a ciprofloxacin 2 x 500 mg) po dobu 10 dní s následným perorálnym podávaním ciprofloxacinu 2 x 500 mg. Nález výrazne regredoval. Pacientka je rok bez bolestí a bez liečby.

DISKUSIA

Chronická nebakteriálna osteomyelitída a chronická rekurentná multifokálna osteomyelitída patria medzi takzvané vylučovacie diagnózy. U pacientov sa opakovane objavuje kĺbová bolesť čo diferenciálne diagnosticky poukazuje na juvenilnú idopatickú artritídu, ktorú však laboratórne nálezy nepotvrďia (4). Ďalšie stavy, ktoré musíme diferenciálno-diagnosticky rozvážiť, uvádzame v tabuľke 1.

Chronické zápalové črevné ochorenie býva združené s CNO u 10 % pacientov (1, 5). CNO a Crohnova choroba sú chronickými auto-zápalovými syndrómami. U pacientov s familiárnym výskytom Crohnovej choroby boli odhalené mutácie v kaskáde aktivácie a degradácie CARD15, ktorý kóduje nukleotidovo viazanú oligomerizáciu NOD2 proteínu (NOD2 je cytoplazmatický proteín, ktorý intracelulárne pôsobí ako rezistencia proti patogénom a ako regulátor zápalu) (6).

U dospelých je CRMO v mnohom podobná SAPHO syndrómu (synovitída, akné, pustulóza, hyperostóza a ostitída) (5). Stratégia liečby SAPHO syndrómu sa zásadne neodlišuje od liečby CNO. Podobne ako u CNO, tak aj u SAPHO syndrómu bývajú prítomné príznaky reumatických ochorení, ako sú psoriatická artritída a spondyloartropatia.

Diskutovaná je potreba kostnej biopsie. Diagnóza CNO je pravdepodobná, ak kostné lézie pretrvávajú minimálne 6 mesiacov a prítomné sú typické kožné prí-

znaky (palmoplantárna pustulóza, psoriáza a acné conglobata) (3). Unifokálne lézie osteolytického charakteru zasahujúce okolité mäkkotkanivové štruktúry však treba čo najskôr histologizovať pre vylúčenie malignity (10, 11). Preto by sa kostná biopsia mala vykonať u každého pacienta. Okrem vylúčenia malignity možno biopticky potvrdiť subperiostálnu kostnú formáciu, typickú pre chronický zápal, v skorých štádiách choroby bývajú mikroskopicky prítomné v léziách granulocyty, lymfocyty, plazmatické bunky a monocyty, v neskorších štádiách prevažujú fibrotické zmeny a hyperostóza (6).

NSA hrajú v liečbe CNO podstatnú úlohu. Pacienti sú obvykle liečení ATB, ale táto liečba je prerušená po negatívnej kultivácii bioptickej vzorky (4). Chorobu modifikujúce lieky (Sulfasalazin) sú odporúčané u pacientov s častými recidívami alebo u tých pacientov, u ktorých liečba NSA musí byť prerušená pre neefektívnosť alebo pre vedľajšie účinky. V liečbe CNO sú popri NSA využívané viaceré doplnkové liečebné stratégie vrátane imunosupresív (kortikosteroidy, metotrexat, blokátory TNF), imunomodulátorov (intravenózne imunoglobulíny, interferon γ , interferon α , kolchicin) a hyperbarickej oxygenácie (6). Publikovaný bol aj terapeutický algoritmus v zložení azitromycin, kalcitonin a bisfosfonáty (7). Bisfosfonáty a blokátory TNF

Tab. 1. Diferenciálna diagnostika chronickej nebakteriálnej osteomyelitídy a chronickej multifokálnej recidivujúcej osteomyelitídy

Juvenilná idiopatická artritída
Entezitída pri artritíde alebo psoriatickej artritíde
Malignita (osteosarkóm, Ewingov sarkóm, neuroblastóm, rabdomyosarkóm, leukémia, lymfóm, x-histiocytóza)
Benígne kostné nádory (osteoid osteóm, osteoblastóm)
Bakteriálna subakútna alebo chronická osteomyelitída
Zlomenina
Osteonekróza alebo osteoporóza
Hypofosfatázia

sa zdajú byť vhodnou voľbou u stavov, kde horeuvedená liečba nie je úspešná (9).

Diagnostika a liečba CMO je veľmi obtiažna. Presné stanovenie postupu by umožnili randomizované kontrolované štúdie, ktoré však pre malú incidenciu ochorenia nie je možné urobiť. Je pravdepodobné, že návodom bude skôr metaanalýza prípadov zatiaľ publikovaných v písomníctve.

Literatúra

1. BOUSVAROS, A., MARCON, M., TREEM, W., WATERS, P., ISSENMAN, R., COUPER, R., BURNELL, R., ROSENBERG, A., RABINOVICH, E., KIRSCHNER, B. S.: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis associated with chronic inflammatory bowel disease in children. *Dig. Dis. Sci.*, 44: 2500–2507, 1999.
2. DŽUPA, V., NEJEDLÝ, A., ČECH, O.: Recurrent tibial osteomyelitis after the segmental bone transport: a radical interdisciplinary treatment. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 75: 387–391, 2008.
3. GIEDION, A., HOLTHUSEN, W., MASEL, L. F., VISCHER, D.: Subacute and chronic „symmetrical“ osteomyelitis. *Ann. Radiol.*, 15: 329–342, 1972.
4. GIRSCHICK, H. J., RAAB, P., SURBAUM, S., TRUSEN, A., KIRSCHNER, S., SCHNEIDER, P., PAPADOPOULOS, T., MÜLLER-HERMELINK, H. K., LIPSKY, P. E.: Chronic non-bacterial osteomyelitis in children. *Ann. Rheum. Dis.*, 64: 279–285, 2005.
5. HAYEM, G., BOUCHAUD-CHABOT, A., BENALI, K., ROUX, S., PALAZZO, E., SILBERMANN-HOFMAN, O., KAHN, M. F., MEYER, O.: SAPHO syndrome: a long-term follow-up study of 120 cases. *Semin. Arthritis. Rheum.*, 29: 159–171, 1999.
6. HUBER, A. M., LAM, P. Y., DUFFY, C. M., YEUNG, R. S., DITCHFIELD, M., LAXER, D., COLE, W. G., KERR GRAHAM, H., ALLEN, R. C., LAXER, R. M.: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: clinical outcomes after more than five years of follow-up. *J. pediat.*, 141: 198–203, 2002.
7. CHUN, C. S.: Chronic multifocal osteomyelitis of the spine and mandible: case report and review of the literature. *Pediatrics*, 113: 380–384, 2004.
8. JAHODA, D., NYC, O., ŠIMŠA, J., KUČERA, E., HANEK, P., CHRZ. P., POKORNÝ, D., TAWA, N., LANDOR, I., SOSNA, A.: Late hematogenous infection of prosthetic joint. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 75: 88–92, 2008.
9. JOB-DESLANDRE, C., KREBS, S., KAHAN, A.: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: five years outcomes in 14 pediatric cases. *Jt Bone Spine*, 68: 245–251, 2001.
10. VAVŘIK, P., JAROŠOVA, K., POPELKA, S., BEK, J.: SAPHO syndrome – rare case of joint damage treated by knee synovectomy and total hip replacement. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 75: 221–225, 2008.
11. VITTECOQ, O., SAID, L. A., MICHOT, C., MEJJAD, O., THOMINE, J. M., MITROFANOFF, P., LECHEVALLIER, J., LEDOSSEUR, P., GAVET, A., LAURET, P., LE LOET, X.: Evolution of chronic recurrent multifocal osteitis toward spondylarthropathy over the long term. *Arthritis Rheum.*, 43: 109–119, 2000.

Doc. MUDr. Milan Kokavec, Ph.D.,
Zálužická 9,
821 01 Bratislava
E-mail: kokavec@dfnsp.sk