



Kronik rekürren multifokal osteomyelit: olgu sunumu

Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a case report

Esma Altinel Açoğlu¹, Meltem Akçaboy¹, Yasemin Taşçı Yıldız², Nedim C. M. Güldür³, Eyüp Sarı¹, Pelin Zorlu¹, Saliha Şenel¹

¹Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, Ankara, Türkiye

²Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

³Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Cite this article as: Altinel Açoğlu E, Akçaboy M, Taşçı Yıldız Y, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a case report. Turk Pediatri Ars 2019; 54(4): 272–6.

Öz

Kronik rekürren multifokal osteomyelit nadir görülen, otoinflamatuar, immün bozukluktur. Aseptik osteomyelitle ilişkili tekrarlayan inflamatuvar kemik ağrıları ile seyredebilmektedir. Tanı gecikmesi durumunda persistan bulgulara ya da eklem hasarına neden olarak hayat kalitesini olumsuz etkilemektedir. Burada iki aydır olan sol kalça ve sağ diz ağrısı ile başvuran ve ileri değerlendirme sonucu kronik rekürren multifokal osteomyelit tanısı alan 16 yaşında erkek hasta sunulmuştur. İbuprofen tedavisine yanıt alınamaması üzerine başlanan prednisolon ve metotreksat tedavileri ile iyileşme sağlanmıştır. Eklem yakınmaları ile başvuran hastalarda, klinik ve radyolojik olarak kemik lezyonlarının saptanması halinde, herhangi bir mikroorganizma üretilmemesi ve antibiyotik tedavisine yanıt alınamaması durumunda ayırıcı tanıda kronik rekürren multifokal osteomyelit mutlaka düşünülmelidir.

Anahtar sözcükler: Artralji, artrit, kronik rekürren multifokal osteomyelit

Abstract

Chronic recurrent multifocal osteomyelitis is a rare autoinflammatory, immunologic disorder. It may involve recurrent inflammatory bone pain associated with aseptic osteomyelitis. If the diagnosis is delayed, it negatively influences quality of life by leading to persistent symptoms or joint damage. Herein, we report a 16-year-old male patient who presented with left hip and right knee pain lasting for the last two months and was diagnosed as having chronic recurrent multifocal osteomyelitis as a result of further evaluation. Improvement was achieved with prednisolone and methotrexate treatment that was initiated when no response to ibuprofen treatment could be obtained. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis must be considered in the differential diagnosis in patients presenting with joint symptoms when clinical and radiologic bone lesions are found, no microorganism growth is observed, and no response to antibiotic treatment is obtained.

Keywords: Arthralgia, arthritis, chronic recurrent multifocal osteomyelitis.

Giriş

Kronik rekürren multifokal osteomyelit (KRMO) nadir görülen; otoinflamatuar, immün bir bozukluktur. Klinik olarak aseptik osteomyelitle ilişkili tekrarlayan inflamatuvar kemik ağrıları ile karşımıza gelir. Kız/erkek oranı 2/1 olup ortalama görülme yaşı 11 yaştır. Çoğunluğu olgu serisi olmak üzere 400'e yakın KRMO olgusu bildirilmiştir. Az bilinen bir hastalık olması nedeniyle olguların çoğunun tanı alamadığı ve başka tanılarla izlendikleri düşünülmektedir. Bu nedenle de gerçek yaygınlığı bilin-

memektedir (1, 2). Burada, kronik eklem yakınmaları ile başvuran ve izleminde KRMO tanısı konulan ergen bir olgu sunulmaktadır. Uzun süreli eklem yakınmaları varlığında özellikle de ergen yaş grubunda, ayırıcı tanıda KRMO'nun akla gelmesi önemlidir.

Olgu

On altı yaşında erkek hasta, iki ay önce başlayan sol kalça ve sağ dizde ağrı yakınması ile merkezimize başvurdu. Ağrısının akşamları şiddetlendiği, ağrı kesiciye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Esma Altinel Açoğlu E-posta / E-mail: esmaaltinel@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 19.01.2018 **Kabul Tarihi / Accepted:** 01.06.2018

©Telif Hakkı 2019 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2019 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 0.14744/TurkPediatriArs.2018.69379

OPEN ACCESS This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.



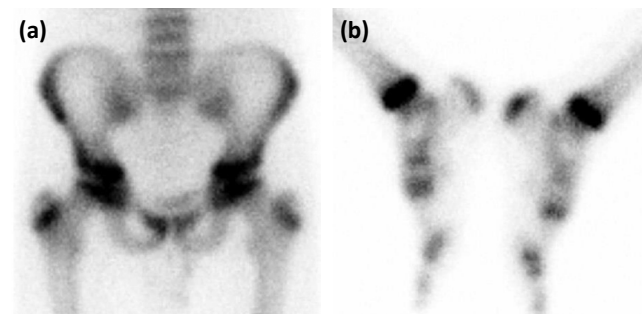
yanıt vermediği, ağrıdan dolayı yürümekte zorlandığı öğrenildi. Yakınmalarının herhangi bir travma ya da ateşli enfeksiyon ile ilişkisi yoktu. Hastanın özgeçmiş ve soy geçmişinde özellik saptanmadı. Fizik incelemesinde; vücut ağırlığı 42 kg (<3p), boy 169 cm (25 p), sol kalça eklemine koruyarak yürümekte idi. Sol kalça eklemine fleksiyon ve ekstansiyon hareketlerinin ağrılı ve kısıtlı olduğu saptandı. Diğer eklem ve sistem muayene bulguları doğal idi. Laboratuvar incelemesinde; Hb 13,6 g/dL, trombosit 316 000/mm³, beyaz küre 9 400/mm³, periferik yayma incelemesi normal, CRP 8 mg/L, sedimentasyon 33 mm/saat bulundu. Karaciğer, böbrek işlev testleri, serum elektrolitleri, LDH değerı, tam idrar incelemesi normal idi. Enfeksiyon açısından bakılan viral belirteçleri negatif idi. Romatolojik tetkiklerinden HLA-B27 pozitif, ANA ve antidsDNA negatif bulundu. Kemik iliği incelemesi ve göz muayenesi normal idi. Yapılan karın ultrasonografide patolojik bulgu saptanmadı. Direk kemik grafilerinde; bilateral asetabulum tavanında skleroz görüldü (Şekil 1). Kalça bölgesinin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG); bilateral femur intertrokanterik, sol iliak kemik ve sakroiliak eklemlerin çevresinde, asetabular çatılarda, sağda iskiadik kemik, inferior pubik ramusta T2-A6'da hiperintens sinyal değişiklikleri izlendi. İliopsoas kası, eksternal obturatorius kasında ödem, sağ sakroiliak eklem anteriorunda eroziv değişiklikler, sağ kalça eklem sıvısında artış görüldü. Bulguların histiyositozis, lösemi, lenfoma gibi patolojiler dışlandığında; öncelikle KRMO açısından anlamlı olduğu belirtildi. Tüm vücut kemik sintigrafisinde; sağ femur trokanter majör ve sol ayak kalkaneus epifiz hattında kanlanma ve statik fazda artmış aktivite tutulumları, sağ superior ramus pubiste statik fazda artmış tutulum saptandı (Şekil 2, 3a, b). Her iki femur distali ve sol iliak kemikten alınan örneklerin patolojik incelemesinde; medüller örneklerde; CD3, CD20 pozitif T ve B lenfositler, MPO pozitif granulositlerin hakim olduğu, S-100 pozitif histiyositler görüldü. Hastamızda kemik patolojik inceleme sonucunun osteomyelit ile uyumlu olması, kemik sintigrafisinde multifokal tutulumların saptanması, enfeksiyon ve neoplazi ayırıcı tanısı için yapılan detaylı incelemeler ışığında çocuk enfeksiyon ve hematoloji-onkoloji bölümlerinin de görüşlerine başvurularak enfeksiyon ve neoplazinin dışlanması nedeniyle KRMO tanısı konuldu. Tanı aşamasında şiddetli ağrı nedeniyle başlanmış olan ibuprofen tedavisi 6 hafta sonra tanının kesinleşmesi ve bu süreçte yeterli yanıt alınamaması üzerine kesilerek prednizolon 1 mg/kg/gün ve metotreksat 14 mg/m²/hafta dozlarında başlandı. İki ay sonraki kontrolde hastanın yakınmalarının tamamen düzelmesi ve akut faz reaktanlarının negatif olması üzerine, prednizolon dozu azaltılmaya başlandı. Toplam 14 ay prednizolon,



Şekil 1. Kalça grafisinde bilateral asetabulum tavanında skleroz görüntüsü



Şekil 2. Erken tarama ve statik tüm vücut kemik sintigrafisi (Tc99m-MDP)



Şekil 3. (a) Anterior pelvis statik kemik sintigrafisi. Sağ superior ramus pubis medialinde ve sağ trokanter majör epifiz hattında simetriğine oranla artmış aktivite tutulumları görülmektedir. (b) Her iki ayak yan statik kemik sintigrafisi. Sol kalkaneus epifiz hattı simetriğine oranla artmış aktivite akümülasyonu göstermektedir

17 ay metotreksat tedavisi kullanan hastanın, kliniğinin tamamen düzelmesi üzerine tedavileri kesildi. Hasta halen bulgusuz olarak izlenmeye devam edilmektedir. Aileden hasta bilgilerinin bilimsel ortamda paylaşılması için yazılı izin alınmıştır.

Tartışma

Kronik nonbakteriyel osteomyelit olarak da adlandırılabilen KRMO başlıca çocuk ve ergenleri etkileyen, otoinflamatuar bir kemik hastalığıdır. Herhangi bir mikroorganizma, otoantikör ya da antijen spesifik T hücreler ile ilişkisi bulunmamaktadır. Tekrarlayan ataklar sırasında CRP, sedimentasyon, IL-6 ve TNF- α gibi enflamasyon belirteçlerinde artış görülebilmektedir. Bu nedenle çoğu hasta yanlışlıkla bakteriyel osteomyelit tanısı alarak uzun süre hastanede yatarak parenteral antibiyotik tedavisi alabilmekte ve bu durum tanı gecikmesine neden olabilmektedir (3, 4). Hastamızda ılımlı düzeyde akut faz reaktan yüksekliği saptanmıştır. Herhangi bir mikroorganizma gösterilememiştir.

Hastalığın tanı koydurucu spesifik bir laboratuvar tetkiki yoktur. Direk radyolojik incelemelerde saptanan litik lezyonlar ve skleroz önemli bulgulardır fakat en duyarlı görüntüleme yöntemi MRG'dir. Kemiklerde kortikal kalınlaşma, skleroz, litik lezyonlar ve ödem görülebilmemesinin yanı sıra osteoliz veya skleroz gelişmeden, kemik ödeminin ve asemptomatik kemik lezyonlarının saptanabilmesi açısından özellikle hastalığın erken evrelerinde tanıda daha yardımcı olabilmektedir (5, 6). Ayrıca %30 olguda etkilenen kemiğe komşu eklemde sinovyal kalınlaşma, sıvı artışı ve kırıldak hasarı görülebilmektedir (7). Sıklıkla uzun kemiklerin metafizleri ve pelvis etkilenmekle birlikte mandibula, vertebra, el ve ayaklardaki küçük kemikler de tutulabilmektedir. En fazla hasta sayısını içeren Wipff ve ark (2). çalışmasında 178 KRMO hastasında tutulum yerleri sıklık sırasına göre alt ekstremite %47, pelvis %16, klavikula %10, vertebra %8, mandibula %5 oranında bulunmuştur. Sol kalça ve sağ diz ağrısı ile başvuran hastamızda; direk grafilerde bilateral asetabulum tavanında skleroz, MRG sonucunda sağ sakroiliak eklem anteriorunda litik lezyonlar ve sağ kalça eklemine minimal sıvı artışı saptandı. Tc99m-MDP ile yapılan 3 fazlı tüm kemik sintigrafisinde ise sağ femur trokanter majör bölgesi ve sol ayak kalkaneusundaki epifiz hattında ve pelviste sağ superior ramus pubis medialinde artmış aktivite tutulumları tespit edildi. Bulgular bu bölgelerde rekürren osteomyelit alanları ile uyumlu olarak değerlendirildi (Şekil 2, 3a, b). Ayrıca her iki femur distali ve sol iliak kemikten alınan biyopsilerin patolojik incelemesi de hastada düşünölen tanıyı destekler nitelikte idi. Hastalıkta nadiren eklem dışı bulgular olarak

palmoplantar püstüloz, psöriazis, Crohn hastalığı, Sweet sendromunun eşlik edebildiği bildirilmiştir (2, 4). Hastamızın yapılan incelemeleri sonucunda herhangi bir ek hastalığa ait bulgu saptanmamıştır.

Hastalığın patofizyolojisi bilinmemektedir. Bazı görüşlere göre, SAPHO (sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz, osteit) sendromunun juvenil formu olarak sınıflandırılmaktadır (2). Son çalışmalar KRMO hastalarında monositlerde IL-10 ekspresyonundaki soruna bağlı olarak proinflamatuar (IL-6, TNF- α) ve antiinflamatuar sitokinler (IL-10) arasında dengesizliğin olduğunu göstermektedir (8). Alternatif bir hipotez de KRMO'nun spondiloartritler grubunda bir hastalık olduğuna ilişkindir. Juvenil anki-lozan spondilit %80–90 oranı ile HLA-B27'nin en sık pozitif saptandığı hastalıktır. Daha düşük oranlarda, anterior üveit, entesit ilişkili artrit, psöriatik artrit, inflamatuar bağırsak hastalığı ilişkili artritlerde de pozitif saptanabilmektedir. Ayrıca genel toplumda HLA-B27 %5–6 oranında pozitif bulunmakta olup bunların da %20–40'ında anki-lozan spondilit gelişebilmektedir (9). Hastamızda da HLA-B27 pozitif saptanmış olup KRMO'da HLA-B27 pozitifliği %7 oranında görülebilmektedir (2). Düşük orandaki pozitiflik nedeniyle hastalığın gelişmesinde farklı genlerin de katkısının olabileceği ve non-HLA-B27 spondiloartrit grubunda yer alabileceği düşünölmektedir (9). Hastamızın bulgularına entesitin eşlik etmemesi, kemik biyopsisinde osteomyelitle uyumlu bulguların saptanması ve kemik sintigrafisinde sağ femur trokanter majör, sol ayak kalkaneusundaki epifiz hattı ve sağ superior ramus pubis medialinde artmış aktivite tutulumlarının multifokal osteomyeliti destekler nitelikte olması nedeniyle tanıda juvenil spondiloartropatiden uzaklaşmış ve KRMO tanısı konulmuştur.

Majeed Sendromu ve IL-1 Reseptör Antagonist Eksikliği (Deficiency of IL-1 Receptor Antagonist: DIRA) olmak üzere KRMO iki farklı sendromik formda da görülebilmektedir. Majeed Sendromu iki yaşından önce başlayan KRMO ve transfüzyon bağımlı konjenital diseritropoetik aneminin eşlik ettiği homozigot LPIN2 mutasyonu ile karakterizedir. Perinatal başlangıçlı diffüz püstüler dermatit ve KRMO birlikteliğinin göröldüğu DIRA ise otozomal resesif geçişli IL1RN mutasyonu sonucu gelişmektedir. Ancak hastaların çoğu non-sendromik KRMO şeklinde olup genetik nedeni bilinmemektedir (1, 10, 11). Hastamızın yakınmalarının ergenlik döneminde başlaması, anemi ve cilt lezyonlarının eşlik etmemesi nedeniyle non-sendromik KRMO olarak düşünölmüştür. Yapılan bir çalışmada ilk semptom başlangıcı ile tanı alma arasında geçen ortalama süre 15 ay olarak saptanmıştır (3). Tanıda gecikmenin nedeni hastalığın az bilinmesi, spesifik klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının

olmaması ve enflamasyonu enfeksiyondan ayırmada yaşanan güçlük olabilir. Hastamızın öz geçmişinde kas iskelet sistemine ait yakınmaların olmamasına rağmen iki aydır olan yakınmaları ile ilk atakta yapılan ileri inceleme sonucu KRMO tanısı konulmuştur. Kas iskelet sistemine ait ağrı yakınmaları ile başvuran hastalarda KRMO'nun daha sık akla gelmesi hastaların gereksiz antibiyotik kullanımını da azaltacaktır.

Non-steroid antienflamatuarlar (NSAID), KRMO'nun tedavisinde ilk tercih edilecek ilaç grubudur ve hastaların çoğunda tedavide başarılı olduğu gösterilmiştir (12, 13). Non-steroid antienflamatuarlar ilaçlara yanıt vermeyen hastalarda, ikinci basamak olarak standart bir tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır. Kortikosteroidler, metotreksat, sülfasalazin, bifosfonatlar, anti-TNF ve anti IL-1R (anakinra) bu amaçla kullanılan ilaçlar arasındadır (2). Bu konuda tedavi stratejileri geliştirmek için daha ileri çalışmalara ve daha büyük olgu serilerine gereksinim vardır. Hastamızda tanı sürecinde başlıca enfeksiyonlar ve malinite olmak üzere diğer nedenlerin ekarte edilmesi ve tanının netleştirilmesi için geçen süreçte 6 hafta boyunca NSAID olarak, ibuprofen kullanılmıştır. Bu süre içerisinde ibuprofen tedavisine yanıt alınamaması ve tanının da netleşmesi üzerine tedavi prednisolon ve metotreksat olarak değiştirilmiş ve belirgin klinik iyileşme sağlanmıştır.

Çocukluk çağında nadir görülen bir hastalık olan KRMO tanısı gecikmesi durumunda persistan semptomlara ya da eklem hasarına neden olarak hayat kalitesini olumsuz etkilemektedir. Eklem yakınmaları ile başvuran hastalarda, klinik ve radyolojik olarak kemik lezyonlarının saptanması halinde, herhangi bir mikroorganizma üretilmemesi ve antibiyotik tedavisine yanıt alınamaması durumunda ayrıntı tanıda KRMO mutlaka düşünülmelidir.

Hasta Onamı: Aileden hasta bilgilerinin bilimsel ortamda paylaşılması için yazılı izin alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - E.A.A., S.Ş.; Tasarım - E.A.A., M.A.; Denetleme - S.Ş., P.Z.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - Y.T.Y., N.C.M.G., E.S.; Analiz ve/veya Yorum - Y.T.Y., N.C.M.G., E.S.; Literatür Taraması - Y.T.Y., N.C.M.G., E.S.; Yazıyı Yazan - E.A.A., P.Z., M.A.; Eleştirel İnceleme - M.A., S.Ş., P.Z.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Mali Destek: Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Written consent was obtained from the patient's family to share the patient's data in science media.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - E.A.A., S.Ş.; Design - E.A.A., M.A.; Supervision - S.Ş., P.Z.; Data Collection and/or Processing - Y.T.Y., N.C.M.G., E.S.; Analysis and/or Interpretation - Y.T.Y., N.C.M.G., E.S.; Literature Review - Y.T.Y., N.C.M.G., E.S.; Writing - E.A.A., P.Z., M.A.; Critical Review - M.A., S.Ş., P.Z.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Ferguson PJ, Sandu M. Current understanding of the pathogenesis and management of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14: 130–41. [CrossRef]
2. Wipff J, Costantino F, Lemelle I, et al. A large national cohort of French patients with chronic recurrent multifocal osteitis. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 1128–37. [CrossRef]
3. Roderick M, Shah R, Rogers V, Finn A, Ramanan A. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO)—advancing the diagnosis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016; 14: 47.
4. Borzutzky A, Stern S, Reiff A, et al. Pediatric chronic non-bacterial osteomyelitis. *Pediatrics* 2012; 130: e1190–7.
5. Taddio A, Ferrara G, Insalaco A, et al. Dealing with Chronic Non-Bacterial Osteomyelitis: a practical approach. *Pediatric Rheumatology* 2017; 15: 87. [CrossRef]
6. Moussa T, Bhat V, Kini V, Fathalla BM. Clinical and genetic association, radiological findings and response to biological therapy in seven children from Qatar with non-bacterial osteomyelitis. *International journal of rheumatic diseases* 2017; 20: 1286–96. [CrossRef]
7. Schnabel A, Range U, Hahn G, Siepmann T, Berner R, Hedrich C. Unexpectedly high incidences of chronic non-bacterial as compared to bacterial osteomyelitis in children. *Rheumatol Int* 2016; 36: 1737–45. [CrossRef]
8. Hofmann S, Kubasch A, Ioannidis C, et al. Altered expression of IL-10 family cytokines in monocytes from CRMO patients result in enhanced IL-1 β expression and release. *Clin Immunol* 2015; 161: 300–7. [CrossRef]
9. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet* 2011; 377: 2127–37. [CrossRef]
10. Cox AJ, Darbro BW, Laxer RM, et al. Recessive coding and regulatory mutations in FBLIM1 underlie the pathogenesis of chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *PloS one* 2017; 12: e0169687. [CrossRef]
11. Bader-Meunier B, Van Nieuwenhove E, Breton S, Wouters

- C. Bone involvement in monogenic autoinflammatory syndromes. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57: 606–18.
12. Abril JC, Ramirez A. Successful treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with indomethacin: a preliminary report of five cases. *J Pediatr Orthop* 2007; 27: 587–91. [\[CrossRef\]](#)
13. Girschick HJ, Zimmer C, Klaus G, Darge K, Dick A, Morbach H. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: what is it and how should it be treated? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 733–8. [\[CrossRef\]](#)