

## PRACA REDAKCYJNA

Bartosz Korczowski<sup>1,2</sup>, Monika Lonc<sup>1</sup>

### Przewlekłe nawracające wieloogniskowe zapalenie kości i szpiku

<sup>1</sup> Z Klinicznego Oddziału Pediatrii z Pododdziałem Neurologii Dziecięcej Szpitala Wojewódzkiego nr 2 w Rzeszowie

<sup>2</sup> Z Instytutu Fizjoterapii Uniwersytetu Rzeszowskiego

*Przewlekłe nawracające wieloogniskowe zapalenie kości i szpiku jest rzadką jednostką chorobową o niewyjaśnionej etiologii, która dotyka głównie dzieci i nastolatki. Choroba charakteryzuje się wieloogniskowymi zmianami litycznymi kości, którym towarzyszy bolesność i obrzęk. Ustalenie rozpoznania może być opóźnione, gdyż przebieg kliniczny, a szczególnie obraz radiologiczny sugeruje zmiany nowotworowe lub bakteryjne zapalenie kości. Przebieg choroby charakteryzuje się występowaniem okresów zaostrzeń i remisji, a rokowanie jest niepewne. Antybiotykoterapia nie jest skuteczna. Leki przeciwzapalne oraz fizjoterapia są metodami leczenia z wyboru. Nowe doniesienia wskazują na bisfosfoniany jako bezpieczną i skuteczną alternatywę w przypadkach o szczególnie ciężkim przebiegu.*

Słowa kluczowe: przewlekłe niebakteryjne zapalenie kości i szpiku, bisfosfoniany

#### *Chronic recurrent multifocal osteomyelitis*

*Chronic recurrent multifocal osteomyelitis is a rare disease of unknown etiology that mainly affects children and adolescents. It is characterized by multifocal lytic bone lesions with swelling and pain. The diagnosis may be delayed because clinical and especially radiological abnormalities are suggestive of malignant diseases or septic osteomyelitis. The course of the disease is characterized by exacerbations and remissions but the long-term outcome is unclear. Antibiotics are not effective. Anti-inflammatory drugs and physiotherapy are the primary choice for the treatment. Recent data indicate that bisphosphonates appear to be a safe and useful alternative in severe forms of the disease.*

Key words: chronic non-bacterial osteomyelitis, bisphosphonates

Przewlekłe nawracające wieloogniskowe zapalenie kości i szpiku (CRMO – Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis) jest jednostką chorobową charakteryzującą się nawracającymi epizodami zapalenia kości, w której nie można zidentyfikować czynnika infekcyjnego. Choroba przebiega z okresami zaostrzenia i remisji, z tendencją do samoograniczenia procesu zapalnego. Opiswane są jednak liczne przypadki o przebiegu progresywnym, prowadzącym do deformacji kośćca, trwałego kalectwa i znacznego pogorszenia jakości życia [1–5].

CRMO zostało opisane po raz pierwszy przez Giediona i jego współpracowników w 1972 roku

[6]. Jest chorobą rzadką – stanowi 2–5% wszystkich zapaleń kości [1]. Chorują głównie dzieci w wieku 4–14 lat oraz młodzi dorośli. Częściej chorują kobiety – stosunek zachorowalności płci żeńskiej do męskiej wynosi 5:1. Choroba pojawia się z podobną częstotliwością u wszystkich ras [1–4, 7–9].

CRMO rozwija się głównie w przynasadach kości długich, szczególnie w kościach udowych i piszczelowych oraz w kręgach, kościach miednicy, śródreżca, śródstopia, mostku i obojczykach. Może występować w każdej lokalizacji. Opiswane są dość liczne przypadki pierwotnych zmian zapalnych w żuchwie. Dominuje postać wielo-

ogniskowa, chociaż rozpoznaje się także stany z pojedynczym ogniskiem chorobowym, często zlokalizowanym w obojczyku [10–13].

### ETIOPATOGENEZA

Patogeneza choroby jest wciąż nieznaną. Sugeruje się udział w niej czynników infekcyjnych, takich jak: *Propionibacterium acnes*, *Streptococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus species*, *Mycoplasma hominis*, *Bartonella henselae*, *Coxiella burnetii* [5,12–14]. Wyniki wszelkich badań mikrobiologicznych wypadają jednak negatywnie. Prowadzone są badania nad predyspozycją genetyczną i dziedziczeniem. U wielu osób chorych na CRMO stwierdzono obecność alleli D18S60 [15–17]. Zespół Majeed, w skład którego wchodzi przewlekłe niebakteryjne zapalenie kości i szpiku jest dziedziczony autosomalnie recesywnie [18, 19]. Powyższe czynniki wraz z defektem systemu odpornościowego wywołują najprawdopodobniej reakcję autoimmunologiczną, która w efekcie prowadzi do rozwoju choroby [15, 20]. Za immunizacyjnym podłożem choroby przemawia również współwystępowanie CRMO z innymi chorobami zapalnymi o cechach autoimmunizacji [21–23].

### OBJAWY KLINICZNE

Do objawów klinicznych CRMO należą: stopniowo narastające bóle kostne, miejscowa bolesność, obrzęk, zaczerwienienie skóry, utykający chód, łagodna gorączka. Ból może być tak silny, że ogranicza zwykłą aktywność pacjenta i staje się przyczyną hospitalizacji [2–5, 7, 8, 15, 24]. Z CRMO mogą współistnieć objawy innych schorzeń, takich jak nieswoiste zapalenia jelit, zespół Sweet'a, pyodermia gangrenosum, choroba Takayasu, wrodzona anemia dyserytropoetyczna [19, 21–25]. CRMO wchodzi również w skład, występującego częściej u dorosłych, zespołu SAPHO, manifestującego się zmianami skórnymi o charakterze krostkowej łuszczycy dłoni i stóp lub trądziku oraz zmianami wytwórczymi i zapalnymi kości i szpiku (Le syndrome acné pustulose hyperostose ostéite) [26, 27].

### DIAGNOSTYKA

Nie istnieją swoiste badania laboratoryjne charakterystyczne dla CRMO. U większości chorych występuje przyspieszony odczyn Bierackiego oraz miernie podwyższone stężenie białka C-reaktywnego i leukocytoza. Obserwuje

się wzrost stężenia fosfatazy alkalicznej i antystreptolizyny O w surowicy krwi oraz przesunięcia w proteinogramie. Badania mikrobiologiczne i serologiczne w kierunku zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych są negatywne. Nie stwierdza się przeciwciał ANA, czynnika reumatoidalnego i antygeny HLA B27 [1–3, 7, 24, 28].

Radiologicznie stwierdza się rozsiane, często symetryczne zmiany lityczne, sklerotyczne lub mieszane (lityczno-sklerotyczne) w miejscach charakterystycznych dla swoistego (bakteryjnego) zapalenia kości. Równocześnie obserwuje się zmiany w różnych stadiach rozwoju, od fazy destrukcji do fazy gojenia i włóknienia. Niekiedy towarzyszą im odczyny okostnowe. Obraz powyższy nie jest patognomiczny dla CRMO i często nasuwa podejrzenie procesu nowotworowego [29, 30].

Rezonans magnetyczny jest czułą metodą, służącą do diagnozowania oraz do oceny odpowiedzi na leczenie i monitorowania terapii. Jest również przydatny do wizualizacji zmian w kręgosłupie i miednicy, które trudno wykryć tradycyjną radiografią. W sekwencjach T1 zależnych sygnał jest obniżony, w T2 zależnych – ulega wzmocnieniu [9, 10, 29].

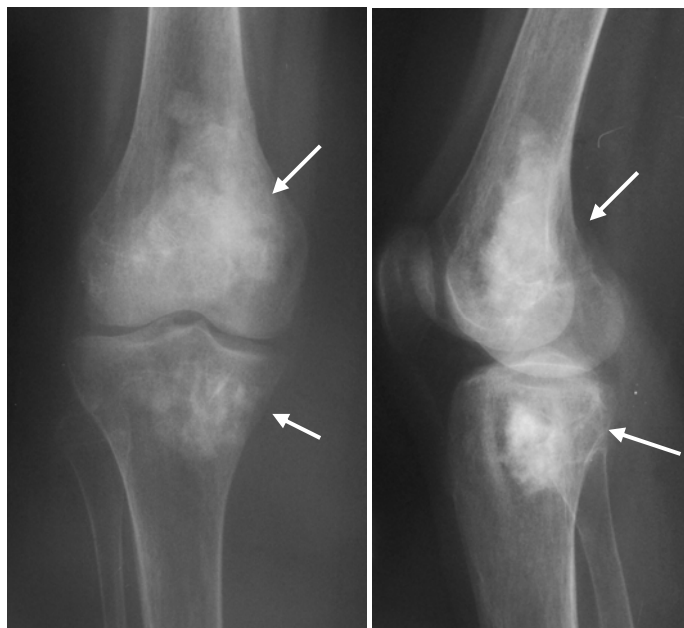
Scyntygrafia kośćca całego ciała jest przydatna w każdym przypadku podejrzenia CRMO. Umożliwia uwidocznienie ognisk niemych klinicznie. Gromadzenie znacznika (technetu 99m) jest zwiększone w miejscach chorobowych [30].

Złotym standardem w diagnostyce jest biopsja tkanek, która pozwala wykluczyć infekcyjną i nowotworową etiologię zmian. Histopatologicznie stwierdza się niespecyficzne podostre lub przewlekłe zapalenie kości i szpiku. Tkanki nacieczone są komórkami plazmatycznymi, limfocytami, histiocytami, makrofagami i neutrofilami. Posiewy biopłatów są jałowe [28].

### ROZPOZNANIE I DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

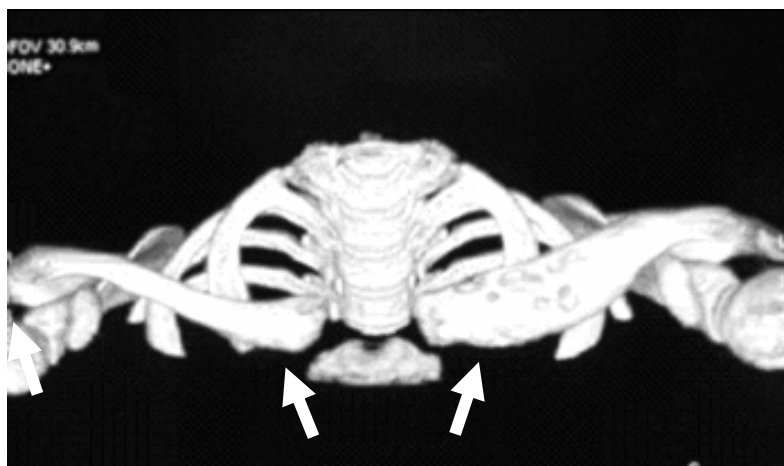
W 1989 roku zostały zaproponowane przez Mansona i wsp. następujące kryteria diagnostyczne CRMO [31]:

- 2 lub więcej zmiany ogniskowe kości manifestujące się klinicznie;
- radiologiczne potwierdzenie tych zmian;
- utrzymywanie się objawów choroby przez okres co najmniej 6 miesięcy;
- brak poprawy po leczeniu antybiotykami;
- brak innych wytłumaczalnych przyczyn obecnych zmian chorobowych.



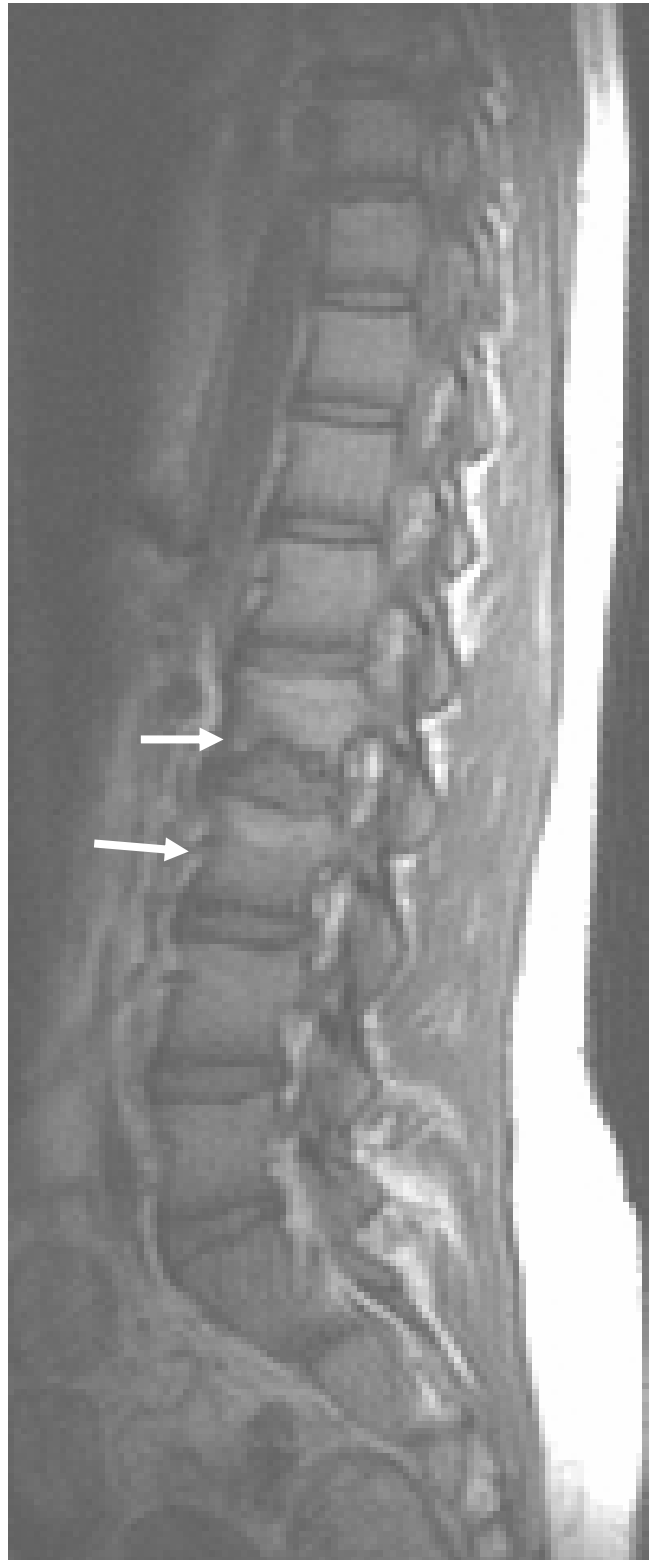
**RYC. 1.** Radiogram prawego stawu kolanowego czternastoletniej dziewczynki z przewlekłym nawracającym wieloogniskowym zapaleniem kości i szpiku (projekcja A-P i boczna). W obrębie kłykcia przyśrodkowego kości udowej i kłykcia przyśrodkowego piszczeli obecne są zmiany lityczne z widocznym odczynem okostnowym

**FIG. 1.** An AP and lateral radiographs of the right knee in 14-year-old girl with chronic recurrent multifocal osteomyelitis. Sclerotic lesions and periosteal reactions in the medial condyle of femur and medial condyle of tibia are demonstrated



**RYC. 2.** Tomografia komputerowa struktur kostnych obręczy barkowej dwunastoletniej dziewczynki z przewlekłym nawracającym wieloogniskowym zapaleniem kości i szpiku. Widoczne jest znaczne pogrubienie lewego obojczyka i mostkowego końca prawego obojczyka z nawarstwieniami okostnowymi

**FIG. 2.** Computed tomography bone scan of the shoulder girdle in 12-year-old girl with chronic recurrent multifocal osteomyelitis. Marked enlargement and periosteal reactions of the left clavicle and sternal end of the right clavicle are demonstrated



**RYC. 3.** Obraz rezonansu magnetycznego zmian destrukcyjnych kręgów lędźwiowych u 13-letniej dziewczynki z przewlekłym wieloogniskowym zapaleniem kości i szpiku

**FIG. 3.** Magnetic resonance image of destructive lumbar spine changes in 13-year-old girl with chronic recurrent multifocal osteomyelitis



**RYC. 4.** Badanie scyntygraficzne kośćca przy użyciu znacznika  $^{99m}\text{Tc}$  u dwunastoletniej dziewczynki z przewlekłym nawracającym wielogniskowym zapaleniem kości i szpiku (widok od tyłu). Obraz wskazuje na nieprawidłowe gromadzenie znacznika w obrębie lewego obojczyka, końca mostkowego obojczyka prawego oraz kręgosłupa lędźwiowego – strzałki. (Dzięki uprzejmości dr Krzysztofa Tryczyńskiego z Zakładu Medycyny Nuklearnej Szpitala Wojewódzkiego w Przemyślu)

**FIG. 4.** Posterior aspect of technetium  $^{99m}$  nuclear bone scintigraphy of 12-year-old girl with chronic recurrent multifocal osteomyelitis demonstrates abnormal uptake in the right clavicle and sternal end of the left clavicle as well as in lumbar spine – arrows. (By courtesy of dr. Krzysztof Tryczyński from Department of Nuclear Medicine, State Hospital in Przemyśl)

Ustalenie rozpoznania CRMO jest trudne, gdyż jego obraz kliniczny i przebieg jest podobny do obejmujących układ kostno-stawowy chorób nowotworowych, infekcyjnych i autoimmunizacyjnych. Ostateczne rozpoznanie CRMO ustalane jest na zasadzie wykluczeń. W różnicowaniu należy brać pod uwagę: bakteryjne zapalenie kości i szpiku, białaczki, mięsaka Ewinga, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, osteoid osteoma, przerzuty neuroblastoma, histiocytozę, ziarniniak eozynofilowy, ziarniniak Wegenera, szpiczak mnogi, wrodzoną łamliwość kości, chorobę Pageta, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, spondyloartropatie [3–5, 10].

## LECZENIE

Nie opracowano jak dotąd schematu skutecznej terapii CRMO. Na początku z reguły stosuje się empiryczną antybiotykoterapię. Okazuje się ona mało skuteczna z powodu braku czynnika infekcyjnego. Niektórzy autorzy postulują zastosowanie azytromycyny – antybiotyku o potencjalnym działaniu przeciwzapalnym i immunomodulacyjnym [32]. Jako leki pierwszego rzutu zaleca się niesterydowe leki przeciwzapalne. U pacjentów z mierną poprawą łączy się je z kortykosteroidami stosowanymi systemowo. Duże nadzieje wiąże się z terapią bisfosfonianami, zwłaszcza w stanach z licznymi ogniskami chorobowymi,

w których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi na niesterydowe leki przeciwzapalne [33–35]. U dzieci stosuje się dożylnie, cykliczne wlewy kwasu pamidronowego. Stwierdzono, że szybko i znacząco zmniejsza on ból, obniża parametry stanu zapalnego w surowicy krwi oraz powoduje regresję zmian zapalnych kości, potwierdzoną w rezonansie magnetycznym. Jego działanie przeciwzapalne wynika z hamowania działania osteoblastów oraz cytokin, takich jak TNF alfa, interleukina 6 i 1. Prowadzone są również badania nad leczeniem metotreksatem, sulfosalazyną, blokerem TNF alfa, gamma interferonem, immunoglobulinami i kalcytoniną [1, 13, 36]. Bloker TNF alfa (influximab) ma pozytywne działanie szczególnie w przypadkach CRMO skojarzonych z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Leczenie chirurgiczne polega na resekcji ognisk chorobowych. Stosowane jest przy oporności na farmakoterapię. Należy je jednak traktować jako ostateczność, gdyż może być przyczyną wtórnych złamań. W każdym przypadku CRMO dobry efekt przynosi fizjoterapia, która umożliwia utrzymanie sprawności pacjenta i zapobiega powikłaniom.

#### PODSUMOWANIE

CRMO jest chorobą znaną od niespełna czterdziestu lat. Ma często podstępny początek i zróżnicowany obraz kliniczny. Podejrzewa się, że choroba powstaje na podłożu autoimmunizacyjnym, a skłonność do jej występowania może być dziedziczna. Diagnostyka jest trudna, wymaga współpracy lekarzy wielu specjalności oraz wykluczenia licznych jednostek chorobowych. Rozpoznanie jest stawiane w oparciu o objawy kliniczne oraz badania laboratoryjne, radiologiczne, rezonans magnetyczny, scyntygrafię i biopsję zmian zapalnych. Wczesna diagnoza umożliwia szybkie rozpoczęcie leczenia, co zapobiega powikłaniom. Rozwój choroby w większości przypadków ulega samoistnemu zahamowaniu. Średni czas trwania aktywnej fazy choroby wynosi ponad 5 lat. W jednej czwartej przypadków choroba aktywnie postępuje, prowadząc do kalectwa i związanych z nim problemów emocjonalnych. Predysponuje do tego przede wszystkim duża liczba ognisk zapalnych.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Chun C.S.: *Chronic recurrent multifocal osteomyelitis of the spine and mandible: case report and review of the literature*. Pediatrics 2004; 113: e380–384.

2. Rosenberg Z.S., Shankman S., Klein M., Lehman W.: *Chronic recurrent multifocal osteomyelitis*. Am. J. Roentgenol. 1988; 151: 142–144.
3. Huber A.M., Lam P.Y., Duffy C.M., Yeung R.S., Ditchfield M., Laxer D. i wsp.: *Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: clinical outcomes after more than five years of follow-up*. J. Pediatr. 2002; 141: 198–203.
4. Catalano-Pons C., Comte A., Wipff J., Quartier P., Faye A., Gendrel D. i wsp.: *Clinical outcome in children with chronic recurrent multifocal osteomyelitis*. Rheumatology (Oxford). 2008; 47: 1397–1399.
5. Schilling F., Kessler S.: *Chronic recurrent multifocal osteomyelitis – review*. Klin. Pediatr. 2001; 213: 271–276.
6. Giedion A., Holthusen W., Masel L.F., Vischer D.: *Subacute and chronic „symmetrical” osteomyelitis*. Ann. Radiol. (Paris). 1972; 15: 329–42.
7. Insalaco A., Bozzola E., Campana A., Pagnotta G., Toniolo R.M., Ciofetta G.C. i wsp.: *Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: 17 case report review*. Pediatr. Reumatol. 2008, 6 (suppl 1): P 188.
8. Bouajina E., Harzallah L., Zeglaouil H., Ghannauchi M., Rammeh N., Slama K.B. *Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a case report*. Acta Clin. Belg. 2005; 60: 135–138.
9. Jo Y., Matsumoto T., Nagamine R.: *A case of Crohn's disease with leg pain*. Br. J. Radiol. 2001; 74: 203–204.
10. Jurik A.G.: *Chronic recurrent multifocal osteomyelitis*. Semin. Musculoskelet. Radiol. 2004; 8: 243–253.
11. Khanna G., Sato T.S., Ferguson P.: *Imaging of chronic recurrent multifocal osteomyelitis*. Radiographics. 2009; 29: 1159–1177.
12. Bracamonte J.D., Roberts C.C.: *Chronic recurrent multifocal osteomyelitis mimicking osteosarcoma*. Radiology Case Reports. 2006; 1: 42–46.
13. Deutschmann A., Mache C.J., Bodo K., Zebedin D., Ring E.: *Successful treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with tumor necrosis factor-alpha blockage*. Pediatrics. 2005; 116: 1231–1233.
14. Girschick H.J., Raab P., Surbaum S., Trusen A., Kirschner S.: *Chronic non-bacterial osteomyelitis in children*. Ann. Rheum. Dis. 2005; 64: 279–285.
15. Björkstén B., Gustavson K.H., Eriksson B., Lindholm A., Nordström S.: *Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and pustulosis palmoplantaris*. J. Pediatr. 1978; 93: 227–231.
16. Golla A., Jansson A., Ramser J., Hellebrand H., Zahn R., Meitinger T. i wsp.: *Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO): evidence for a susceptibility gene located on chromosome 18q21.3–18q22*. Eur. J. Hum. Genet. 2002; 10: 217–221.
17. Byrd L., Grossmann M., Potter M., Shen-Ong G.L.: *Chronic multifocal osteomyelitis, a new recessive mutation on chromosome 18 of the mouse*. Genomics 1991; 11: 794–798.
18. Ferguson P.J., Chen S., Tayeh M.K., Ochoa L., Leal S.M., Pelet A. i wsp.: *Homozygous mutations in LPIN2 are responsible for the syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia (Maajed syndrome)*. J. Med. Genet. 2005; 42: 551–557.
19. Majeed H.A., Kalaawi M., Mohanty D., Teebi A.S., Tunjekar M.F., al-Gharbawy F. i wsp.: *Congenital dyserythropoietic anemia and chronic recurrent multifocal osteomyelitis in three related children and the association with*

- Sweet syndrome in two siblings.* J. Pediatr. 1989; 115: 730–734.
20. Makay B., Unsal E., Anal O., Gunes D., Men S., Cakmakci H. i wsp.: *Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in a patient with selective immunoglobulin M deficiency.* Rheumatol. Int. 2009; 29: 811–815.
  21. Bousvaros A., Marcon M., Treem W., Waters P., Issenman R., Couper R. i wsp.: *Chronic recurrent multifocal osteomyelitis associated with chronic inflammatory bowel disease in children.* Dig. Dis. Sci. 1999; 44: 2500–2507.
  22. Morbach H., Dick A., Beck C., Stenzel M., Muller-Hermalink H.K., Raab P. i wsp.: *Association of chronic non-bacterial osteomyelitis with Crohn's disease but not with CARD15 gene variants.* Rheumatol. Int. 2010; 30: 617–621.
  23. Kobelska-Dubiel N., Ignys I., Cichy W.: *Zmiany kostno – szpikowe w przebiegu wrzodziejacego zapalenia jelita grubego u 12-letniego chlopca – opis przypadku.* Pediatr. Wspolcz. Gastroenterol. Hepatol. Zywienie Dziecka 2007; 9: 203–204.
  24. Guillén Martín S., Belda Hofheinz S., Rojo Conejo P., Losada Pinedo B., Ramos Amador J.T., Clemente Pollan J. i wsp.: *Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: report of five cases.* An. Pediatr. (Barc). 2005; 62: 573–578.
  25. Dagan O., Barak Y., Metzker A.: *Pyoderma gangrenosum and sterile multifocal osteomyelitis preceding the appearance of Takayasu arteritis.* Pediatr. Dermatol. 1995; 12: 39–42.
  26. Benhamou C., Chamot A.M., Kahn M.F.: *Le syndrome acné pustulose hyperostose ostéite (SAPHO): résultats d'une enquête nationale. 85 observations.* Ann. Dermatol. Venereol. 1988; 115: 613–618.
  27. Zielińska A., Rupiński R., Filipowicz-Sosnowska A.: *Zespół SAPHO – odmienność przebiegu – trudności diagnostyczne.* Reumatologia 2006; 44: 213–219.
  28. Girschick H.J., Huppertz H.I., Harmsen D., Kraupse R., Papadopoulos T, Muller-Hermelink H.K.: *Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: diagnostic value of histopathology and microbial testing.* Hum. Pathol. 1999; 30: 59–65.
  29. Brown T., Wilkinson R.H.: *Chronic recurrent multifocal osteomyelitis.* Radiology 1988; 166: 493–6.
  30. Mortenson W., Edeburn G., Fries M., Nilsson R.: *Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children. A roentgenologic and scintigraphic investigation.* Acta Radiol. 1988; 29: 565–570.
  31. Manson D, Wilmot DM, King S, Laxer RM. *Physal involvement in chronic recurrent multifocal osteomyelitis.* Pediatr. Radiol. 1989; 20: 76–79.
  32. Wagner A.D., Schilling F.: *Azithromycin: an anti-inflammatory effect in chronic recurrent multifocal osteomyelitis?* Rheumatol. 2000; 59: 352–353.
  33. Miettunen P.M., Wei X., Kaura D., Reslan W.A., Aguirre A.N., Kellner J.D.: *Dramatic pain relief and resolution of bone inflammation following pamidronate in 9 pediatric patients with persistent chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO).* Pediatr. Rheumatol. Online J. 2009; 7: 2.
  34. Teruzzi B., Salmaso A., Gerloni V., Gattinara M., Pontikaki I.: *Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: Four cases treated with aminobisphosphonate (pamidronate).* Pediatr. Rheumatol. 2008; 6 (Suppl): P189.
  35. Simm P.J., Allen R.C., Zacharin M.R.: *Bisphosphonate treatment in chronic recurrent multifocal osteomyelitis.* J. Pediatr. 2008; 152: 571–575.
  36. Gallagher K., Roberts R., MacFarlane J., Stiehm E.: *Treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with interferon gamma.* J. Pediatr. 1997; 131: 470–472.

Dr hab. med., prof. UR Bartosz Korczowski  
 Kliniczny Oddział Pediatrii z Pododdziałem  
 Neurologii Dziecięcej  
 Szpital Wojewódzki nr 2 w Rzeszowie  
 ul. Lwowska 60; 35–301 Rzeszów  
 tel.: 17 8664141