



Kronik Rekürren Multifokal Osteomyelit: En Genç Pedyatrik Olgu

Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis in the Youngest Patient

Kübra Nur Erdoğan¹(ID), Mustafa Gençeli²(ID), Özge Metin Akcan²(ID), Buğra Kaya³(ID), Ülkü Kerimoğlu⁴(ID), Sıdıka Fındık⁵(ID)

¹ Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

² Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Konya, Türkiye

³ Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

⁴ Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

⁵ Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Makale atfı: Erdoğan KN, Gençeli M, Metin Akcan Ö, Kaya B, Kerimoğlu Ü, Fındık S. Kronik rekürren multifokal osteomyelit: En genç pediyatrik olgu. J Pediatr Inf 2024;18(3):177-181.

Öz

Kronik rekürren multifokal osteomyelit (KRMO), bakteriyel olmayan osteomyelit ile karakterize nadir görülen idiyopatik enflamatuvar bir hastalıktır ve tanısı diğer tanılar dışlanarak konur. Bu hastalık genellikle 5 ile 10 yaşları arasında ortaya çıkar. En sık başvuru nedeni kemik ağrısıdır. Bu çalışmada, yürüme güçlüğü ile başvuran ve KRMO tanısı alan üç yaş 11 aylık olan literatürdeki en genç hasta sunulmaktadır. Multifokal osteomyelit tanısında, antibiyotik tedavisine yanıt alınamayan ve enfeksiyöz kaynaklı olmayan olgularda KRMO olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Enflamasyon, çocuk, bakteriyel olmayan osteomyelit, kemik ağrısı

Abstract

Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) is a rare idiopathic inflammatory disease characterized by non-bacterial osteomyelitis. Diagnosis is established after excluding other potential causes. The disease typically manifests between the ages of 5 and 10 years, with bone pain being the most common presenting symptom. We present a case of a three-year and 11-month-old patient who presented with inability to walk and was subsequently diagnosed with CRMO, representing the youngest patient reported in the literature. In cases of multifocal osteomyelitis not attributed to infectious causes or unresponsive to antibiotic therapy, CRMO should be considered within the differential diagnosis.

Keywords: Inflammation, child, non-bacterial osteomyelitis, bone pain

Giriş

Kronik rekürren multifokal osteomyelit (KRMO), bakteriyel olmayan osteomyelit ile karakterize nadir görülen idiyopatik enflamatuvar bir hastalıktır. Kronik rekürren multifokal osteomyelit tanısı karmaşıktır ve enfeksiyonlar, tümörler ve diğer otoimmün hastalıklar gibi diğer potansiyel kemik enflamasyonu nedenlerinin dışlanmasını gerektirir. Literatürde şimdiye kadar yaklaşık 400 KRMO olgusu tanımlanmıştır.

Kronik rekürren multifokal osteomyelit gerçekte prevalansı, semptomların kesin tanı koymayı zorlaştıran spesifik olmayan doğası nedeniyle muhtemelen olduğundan az tahmin edilmektedir (1,2). Kronik rekürren multifokal osteomyelit hastaları genellikle kemik ağrısı ve etkilenen bölgede şişlik ile başvurur. Ortalama olarak, genellikle alt ekstremitelerin uzun kemiklerini, pelvisi, vertebraları ve klavikulları etkileyen üç veya dört lezyon görülür (3,4). Semptomlar zaman içinde nüksedebilir, düzelebilir ve farklı kemiklere geçebilir (5). Bu yazıda,

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Kübra Nur Erdoğan

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Konya, Türkiye

E-mail: kubranurerdogan29@gmail.com

Geliş Tarihi: 27.08.2023

Kabul Tarihi: 16.11.2023

Çevrim İçi Yayın Tarihi: 13.09.2024

©Telif Hakkı 2024 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

yürüyememe şikayetiyle başvuran ve nihayetinde KRMO tanısı alan üç yaş 11 aylık bir hasta sunulmaktadır. Bu olgu, bugüne kadar literatürde belgelenen en genç olgulardan birini temsil etmektedir.

Olgu Sunumu

Önceden sağlıklı olan üç yaş 11 aylık bir kız çocuğu karın ağrısı, sırt ağrısı ve yürüme güçlüğü şikayetleriyle başka bir sağlık kuruluşuna başvurmuştur. Hastaya piyelonefrit ön tanısı çerçevesinde seftriakson başlanmıştır. Ancak idrar kültürünün negatif olması ve antibiyotik tedavisiyle semptomların düzelmemesi nedeniyle piyelonefrit ekarte edilmiş ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmıştır. Daha sonra hasta osteomyelit ön tanısıyla kliniğimize sevk edilmiştir. Hasta hastaneye başvurduğunda sürekli sırt ağrısı ve yürüyememe şikayetleri bildirmiştir. Bu şikayetler yakın zamanda geçirilmiş herhangi bir travma veya ateşli enfeksiyonla ilişkilendirilmemiştir. Hastanın ağrısı hem gündüz hem de gece boyunca devam etmiştir. Hastanın tıbbi öyküsü kapsamlı bir şekilde incelendiğinde başka bir bulguya rastlanmamıştır. Fizik muayenede sağ klavikulanın proksimal tarafında ve sakral bölgede palpasyonla hassasiyet saptanmıştır. Geri kalan fizik muayene bulgularında belirgin bir bulgu saptanmamıştır. Laboratuvar bulguları şöyledir: Beyaz kan hücresi sayısı= $6.9 \times 10^3/\mu\text{L}$ (referans aralığı $4-10 \times 10^3/\mu\text{L}$), hemoglobin= 10.3 g/dL , trombosit sayısı= $450 \times 10^3/\mu\text{L}$, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR)= 11 mg/saat ve C-reaktif protein (CRP)= 5.4 mg/L (referans aralığı $0-5 \text{ mg/L}$). Periferik kan yayma testinde atipik hücre veya blast saptanmamıştır. Brusella aglütinasyon ve tüberkülin deri testleri negatif sonuç vermiştir. Abdominal ultrasonografi ve idrar vanilmandelik asit düzeyleri normal sınırlarda kalmıştır. İmmünolojik değerlendirmede önemli bir anormallik saptanmamıştır. Göğüs radyografisinde mediastinal genişleme veya lenfadenopati bulgusu saptanmamıştır. Ancak klavikulada litik ve sklerotik bir lezyon görülmüştür (Şekil 1).

Enfeksiyöz osteomyelit ve maligniteyi ekarte etmek ve diğer potansiyel endişe alanlarını belirlemek için pozitron

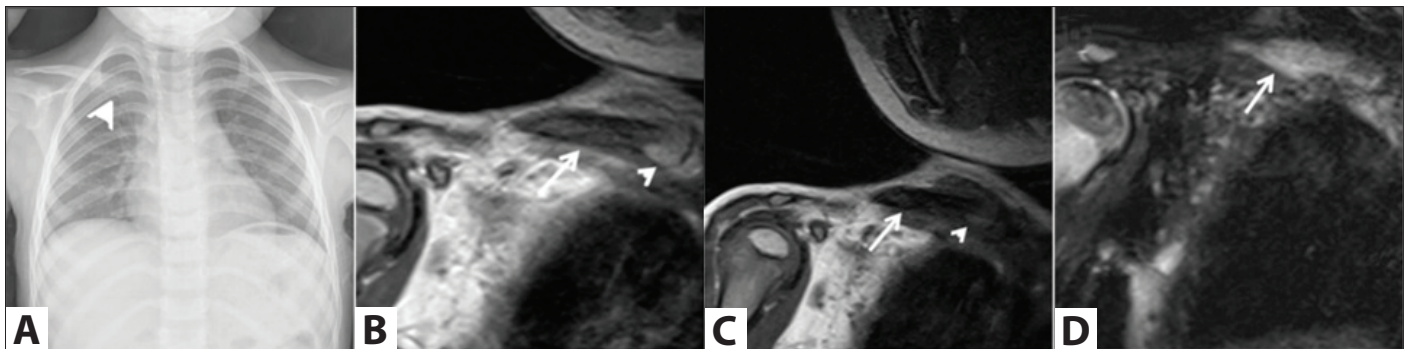
emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) görüntülemesi yapılmıştır. Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi taraması, sağ klavikulanın proksimal ucunda [standartlaştırılmış alım değeri (SUV_{maks})= 3.38] ve sternumun orta kısmında (SUV_{maks} = 3.66) artmış ^{18}F -Florodeoksiglukoz (FDG) tutulumu gösteren, çevresinde yumuşak doku bileşenleri olan litik lezyonlar ortaya koymuştur (Şekil 2). Ayrıca, sakrumun sol yarısında (SUV_{maks} = 1.98), sol iskiümde (SUV_{maks} = 1.20) ve sağ femurun trokanter bölgesinde (SUV_{maks} = 2.09) fokal FDG tutulumu gözlenmiştir. Bu bulgular, bölgelerde aktif enflamasyon varlığına işaret etmiştir.

Lezyonları daha iyi karakterize etmek ve Langerhans hücreli histiositoz tanısını dışlamak için hem medüller hem de kortikal bölgelerden kemik biyopsi örnekleri alınmıştır (Şekil 3). Enfeksiyöz nedenleri dışlamak için biyopsi örneklerinde kültür dahil olmak üzere kapsamlı mikrobiyolojik incelemeler yapılmıştır. Bu tetkiklerin birleştirilmiş sonuçları, hastanın klinik tablosuyla birlikte, kesin KRMO tanısına yol açmıştır. Naproksen tedavisi başlanmış ve tedaviyi takiben hastanın semptomlarında belirgin bir iyileşme görülmüştür.

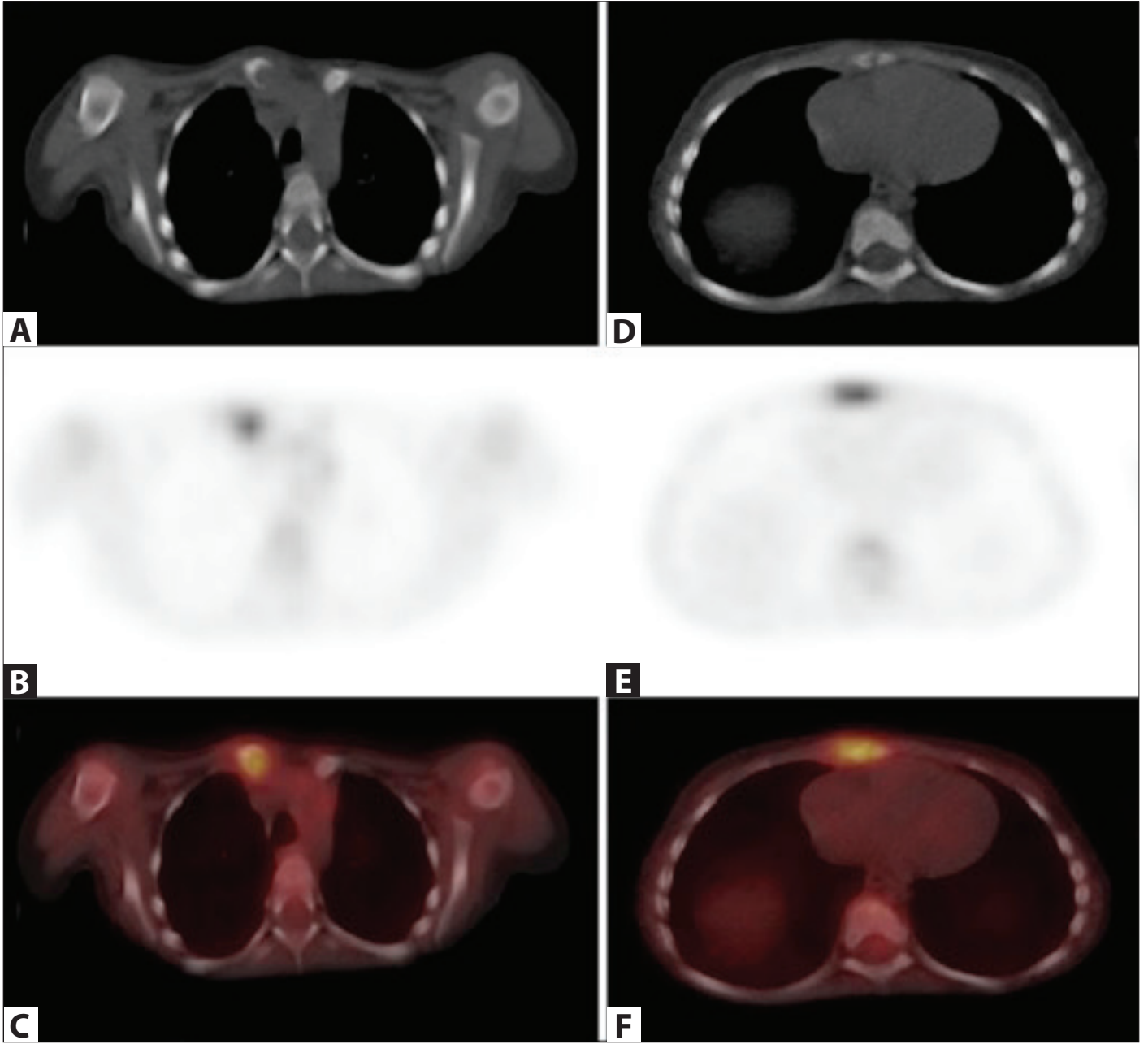
Tartışma

Kronik rekürren multifokal osteomyelit, otoimmün kökenli olduğuna inanılan, etiyojisi bilinmeyen nadir bir enflamatuvar kemik hastalığıdır. Tanı, alternatif tanıların dışlanması ardından klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguların birlikte değerlendirilmesine dayanır. Bu hastalık genellikle 5 ile 10 yaş arası çocuklarda görülür. Olgu, literatürde bildirilen en genç hasta olması nedeniyle öne çıkmaktadır.

Kemik ağrısı genellikle tıbbi müdahaleye başvurulmasının birincil nedenidir. Hastamız kemik ağrısı ve yürüyememe şikayetiyle başvurmuştur. Lökositoz ve hafif yükselmiş ESR gibi spesifik olmayan laboratuvar anomalileri zaman zaman gözlenebilirken, bulgular genellikle dikkat çekici değildir. Hastamızın laboratuvar sonuçları da bu şekilde olmuştur. Radyolojik olarak, KRMO'yu kemik neoplazmlarından ayırt etmek zor olabilir (7). Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı



Şekil 1. A. X-ray'de sağ klavikulada litik ve sklerotik lezyon (ok başı). B. Koronal T2 ağırlıklı yağ baskılı görüntü klavikulanın medüller ödemi göstermektedir (ok). C. Kontrast madde verilmeden önce alınan koronal T1 ağırlıklı görüntüde klavikula medullasında skleroza bağlı hipointensite (ok), yumuşak doku yoğunluğunda artış (ok başı) ve sternoklaviküler eklemden kapsüler distansiyon görülmektedir. D. Kontrast madde verilmesinden sonra elde edilen koronal T1 ağırlıklı görüntüde inflamasyona sekonder medulla (ok) ve eklemden (ok başı) belirgin kontrastlanma görülmektedir.

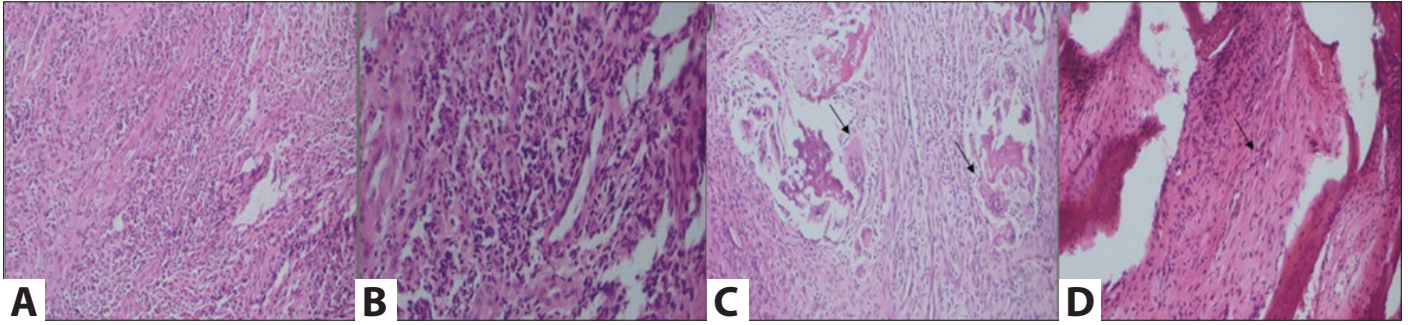


Şekil 2. Sağ klavikulanın proksimal ucunda FDG tutulumu (**A.** BT, **B.** PET ve **C.** PET/BT), korpus sterni'nin orta kısmında FDG tutulumu (**D.** BT, **E.** PET ve **F.** PET/BT).

tomografi taraması aktif enflamasyonun belirlenmesinde ve KRMO'nun diğer rahatsızlıklardan ayırt edilmesinde yardımcı olabilir. Kemik lezyonlarının histolojik analizi malign süreçlerin dışlanmasına yardımcı olur, ancak KRMO'nun görünümü mikrobiyal enfeksiyonun neden olduğu akut ve sekonder kronik osteomyeliti taklit edebilir (8).

Kronik rekürren multifokal osteomyelit, literatürde tanımlanan şekliyle, düz radyografilerde çeşitli görünüm sergileyebilir; tamamen osteolitik, sklerotik bir kenar ile osteolitik, mikst litik, sklerotik ve tamamen sklerotik olabilir (9). Hastanın göğüs radyografisinde klavikulada litik ve sklerotik bir lezyon

görülmüştür. Bununla birlikte, MRG'nin ayırıcı tanıda en hassas görüntüleme yöntemi olmaya devam ettiğini belirtmek çok önemlidir. Kronik rekürren multifokal osteomyelitli hastaların MRG bulguları genellikle kemik iliği ve çevre dokulardaki STIR sinyalinin yoğunluğunun arttığını ve kemik ekspansiyonunu gösterir (10). Olgunun görüntüleme bulguları literatürde tanımlananlarla uyumludur. Spesifik olarak, sağ klavikulada skleroz artışı ve sternoklaviküler eklemin bitişiğindeki medullanın fokal alanında infiltratif sinyal değişiklikleri gözlemlenmiştir. Tüm vücutta FDG tutulumu gösteren lezyonları belirlemek için PET/BT taraması ile bu tür lezyonların kapsamlı bir



Şekil 3. A-B. KRMO'nun erken evresinde hematoksilen ve eozin (H&E) (x100 ve 200) boyalı kemik biyopsisi. Nötrofiller baskın hücre tipidir. **C.** KRMO'da monositler, lenfositler ve plazma hücre infiltrasyonu ile kronik enflamasyonu gösteren H&E boyalı kemik biyopsisi. Siyah oklar fibrotik stromadaki osteoklastik dev hücreleri göstermektedir. **D.** KRMO'da geç kronik fibrozis evresinin H&E boyalı biyopsi görünümü.

değerlendirmesi yapılır. FDG tutulumu gösteren çevre yumuşak doku bileşenleriyle birlikte litik lezyonlar gözlemlenmiştir. Bu lezyonlar, sağ klavikulanın proksimal ucunda ve sternumun orta kısmında lokalize idi. Sakrumun sol yarısında, sol iskiyumda ve sağ femurun trokanter bölgesinde de fokal FDG tutulumu saptanmıştır. Kronik rekürren multifokal osteomyelit enfeksiyöz olmayan doğası göz önünde bulundurulduğunda, antibiyotikler bir tedavi yöntemi olarak kullanılmamaktadır. Bunun yerine, non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler) birinci basamak tedavi yaklaşımı olarak kullanılmaktadır. Hastamızın tedavisinde bir NSAİİ olan naproksen kullanılmış ve klinik tablosunda belirgin bir iyileşme sağlanmıştır. Non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlara yetersiz yanıt veren hastalarda, KRMO için yaygın kabul görmüş bir ikinci basamak tedavi stratejisi bulunmamaktadır. Bu bağlamda kortikosteroidler, metotreksat, sülfasalazin, bisfosfonatlar, anti-tümör nekroz faktörü ajanları ve interlökin-1 reseptör antagonistleri dahil olmak üzere çeşitli ilaçlar kullanılmıştır (2). İkinci basamak tedavinin seçimi genellikle bireysel hasta faktörleri ve KRMO tablosunun spesifik özellikleri doğrultusunda yapılmaktadır.

Literatürdeki birkaç raporda benzer semptomları olan ve nihayetinde KRMO tanısı alan hastalar tanımlanmıştır. Örneğin, 10 yaşında bir kız çocuğu bir yıldır devam eden sağ omuz ağrısı şikayetiyle başvurmuştur. Laboratuvar testleri, radyografik görüntüleme ve kemik biyopsisi de dahil olmak üzere kapsamlı bir klinik değerlendirme sonucunda KRMO tanısı konulmuştur (11). Bir başka olgu, yanlış tanı koyma ihtimalini ve kapsamlı tetkik ihtiyacını vurgulamaktadır. Dört buçuk yaşındaki kız hasta başlangıçta kronik bakteriyel osteomyelit varsayımıyla altı ay boyunca uzun süreli antibiyotiklerle tedavi edilmiştir. Ancak, ileri tetkikler KRMO tanısını doğrulamış ve hasta NSAİİ tedavisi ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (12). Bir başka olguda, 13 yaşında bir kız çocuğu sol uyluğunda şişlik şikayetiyle başvurmuştur. İlk görüntülemeler malignite endişelerini arttırmış ancak biyopside spesifik olmayan osteomyelit ortaya çıkarmıştır. Daha sonra yapılan biyopsi KRMO'yu doğrulamış ve hastanede yatış sırasında sol humerusta ikincil bir lezyon gelişerek tanıyı daha da pekiştirmiştir

(13). Özellikle bu olgu, KRMO'nun diğer hastalıkları taklit etme ve tanıyı zorlaştırma potansiyelini vurgulamaktadır.

Sonuç

Sonuç olarak, semptomların spesifik olmayan doğası ve yanlış tanı potansiyeli, multifokal osteomyelit olgularında sağlık çalışanlarının akut klinik farkındalığı muhafaza etmelerini, kapsamlı tetkikler yapmalarını ve özellikle enfeksiyon kanıtı olmadığında ve antibiyotik tedavisi sonuç vermediğinde, daha kapsamlı bir ayırıcı tanıyı göz önünde bulundurmalarını zorunlu kılmaktadır.

Hasta Onamı: Hasta onamı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - KNE, ÖMA; Tasarım - MG; Denetleme - ÜK; Kaynaklar - BK; Veri Toplanması ve/veya işlemesi - KNE, SF; Analiz ve/veya - SF; Literatür taraması - MG; Yazıyı yazan - KNE; Eleştirel inceleme - ÖMA, ÜK.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

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. <https://doi.org/10.1007/s11926-012-0239-5>
2. Wipff J, Costantino F, Lemelle I, Pajot C, Duquesne A, Lorrot M, et al. A large national cohort of French patients with chronic recurrent multifocal osteitis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:1128-37. <https://doi.org/10.1002/art.39013>
3. Walsh P, Manners PJ, Vercoe J, Burgner D, Murray KJ. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: Nine years' experience at a statewide tertiary pediatric rheumatology referral centre. *Rheumatology (Oxford)* 2015;(9):1688-91. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev013>
4. Schnabel A, Range U, Hahn G, Siepmann T, Berner R, Hedrich CM. Unexpectedly high incidences of chronic non-bacterial as compared to bacterial osteomyelitis in children. *Rheumatol Int* 2016;36:1737-45. <https://doi.org/10.1007/s00296-016-3572-7>

5. Catalano-Pons C, Comte A, Wipff J, Quartier P, Faye A, Gendrel D, et al. Clinical outcome in children with chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1397-9. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken249>
6. Santos LR, Benítez IL, de la Mano LF, González E, Castaño MF. Osteomyelitis crónica multifocal recurrente (OCMR). Experiencia en nuestro Servicio. *Bol Pediatría* 2007;47:136-41.
7. Viejo-Fuertes D, Rossillon R, Mousny M, Docquier PL, Lecouvet F, Rombouts JJ. Primary chronic sclerosing osteomyelitis: A case report. *Joint Bone Spine* 2005;72:73-5. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2004.02.007>
8. Reith JD, Bauer TW, Schils JP. Osseous manifestations of SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) syndrome. *Am J Surg Pathol* 1996;20(11):1368-77. <https://doi.org/10.1097/0000478-199611000-00008>
9. Khanna G, Sato TS, Ferguson P. Imaging of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Radiographics* 2009;29:1159-77. <https://doi.org/10.1148/rg.294085244>
10. Andronikou S, Kraft JK, Offiah AC, Jones J, Douis H, Thyagarajan M, et al. Whole-body MRI in the diagnosis of paediatric CNO/CRMO. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59:2671-80. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa303>
11. Gicchino MF, Diplomatico M, Granato C, Capalbo D, Marzuillo P, Olivieri AN, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: A case report. *Ital J Pediatr* 2018;44:26. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0463-3>
12. Sadeghi E, Kadivar MR, Ghadimi Moghadam AK, Pooladfar GR, Sadeghi N. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: A case report. *Iran Red Crescent Med J* 2011;13:47-51.
13. Bencharef O, Salama T, Aghoutane E, Elfezzazi R. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis mimicking a malignant bone tumor: A case report. *Pan Afr Med J* 2022;42:150. <https://doi.org/10.11604/pamj.2022.42.150.19399>