



Araştırma Makalesi | Research Article

ÇOCUKLARDA KRONİK NON-BAKTERİYEL OSTEOMİYELIT: TEK MERKEZ DENEYİMİ

CHRONIC NONBACTERIAL OSTEOMYELITIS IN CHILDREN: A SINGLE CENTER EXPERIENCE

Zeynep Özasan^{1*}, Nihal Şahin¹, Yonca Anık², Hafize Emine Sönmez¹

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye. ²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye.



ÖZ

Amaç: Kronik non-bakteriyel osteomyelit (KNO), bağışıklık hücreleri tarafından sitokinlerin aşırı ekspresyonunun neden olduğu inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalar kemik ağrısı, eklem ağrısı, miyalji, mukokutanöz lezyonlar ile hastaneye başvurabilmektedir. Hastalık tüm kemikleri tutabilme özelliğine sahiptir. Bu çalışmanın amacı KNO tanısı, tedavi ve takip süreci ile ilgili klinik deneyimlerimizi paylaşmaktır.

Yöntem: Pediatrik romatoloji polikliniğinde KNO tanısı alan 9 çocuğun demografik verileri ve klinik özellikleri geriye dönük olarak incelendi. En az 6 ay takip edilen 0-18 yaş arası hastalar dahil edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 9 KNO hastasının 3'ü (%33,3) kız, 6'sı (%66,7) erkekti. Ortanca tanı yaşları 11 (6,5-16) yıl ve tanı gecikme süresi 14,3 (2-36) aydı. En sık başvuru bulgusu halsizlik ve kemik ağrısıydı. Fizik muayenede; 7 (%77,7) hastada lokalize hassasiyet, 6'ında (%66,6) artrit ve birinde (%11) kemik deformitesi saptandı. Manyetik rezonans görüntüleme, 8 (%88,8) hastada birden çok kemik lezyonu vardı. Hastaların 8'inde (%88,8) alt ekstremitte tutulumu vardı ve klavikula tutulumu dışında hastaların hiçbirinde üst ekstremitte tutulumu yoktu. Tüm hastalara steroid dışı anti-inflamatuvar tedavi başlandı. İzlemde 7 (%77,7) hastaya metotreksat başlandı. Bir hastanın tedavisine çok odaklı tutulumu olduğundan biyolojik ajan eklendi. Metotreksat başlanan 7 hastadan 3'ünde (%33,3) yeterli klinik ve laboratuvar düzelme olmadığı için biyolojik ajana geçildi. Ayrıca 1 (%11) hastada vertebrada yükseklik kaybı olduğu için metotreksat tedavisine bifosfonat eklendi. Sekiz hasta klinik remisyona ulaştı.

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamızda KNO tanısı alan çocukların klinik özellikleri, radyolojik bulguları, tedavi seçenekleri, anti-inflamatuvar tedavilere yanıtları ile ilgili saptadığımız veriler özellikle çocuk hekimleri için farkındalık yaratabilir. Farkındalığı olan hekimler sayesinde tanı gecikmesinin azaltacağını, tedavi başarısının artıracığını öngörmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Kemik lezyonları, kronik non bakteriyel osteomyelit, manyetik rezonans görüntüleme

ABSTRACT

Objective: Chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO), an inflammatory bone disease, results from immune cell cytokine overproduction. Patients may complain of bone and joint pain, myalgia, and mucocutaneous lesions, impacting all bones. We aim to share clinical insights on CNO diagnosis, management, and monitoring.

Method: We retrospectively analyzed the demographic and clinical data of 9 children diagnosed with CNO at our pediatric rheumatology clinic. Patients aged 0-18 years who were followed for at least 6 months were included.

Results: Out of the 9 CNO patients, 3 (33.3%) were female and 6 (66.7%) were male. The median age at diagnosis was 11 years (range: 6.5-16 years), and the diagnosis delay averaged 14.3 months (range: 2-36 months). Fatigue and bone pain were the most common symptoms. In physical examination, localized tenderness was found in 7 (77.7%) patients, arthritis in 6 (66.6%), and bone deformity in 1 (11%). Magnetic resonance imaging revealed multiple bone lesions in 8 (88.8%) patients, primarily in the lower extremities. Non-steroidal anti-inflammatory treatment was initiated for all patients. Methotrexate was introduced in 7 (77.7%) patients during follow-up, and one patient received a biological agent due to multifocal lesions. Three patients transitioned from methotrexate to a biological agent due to inadequate clinical and laboratory improvement. Additionally, bisphosphonate was combined with methotrexate for one patient due to vertebral height reduction. Clinical remission was achieved in 8 patient.

Conclusion: As a result, the data we uncovered in our study regarding the clinical characteristics, radiological findings, treatment options, and responses to anti-inflammatory treatments in children diagnosed with CNO may raise awareness, especially among pediatricians. We predict that, with heightened physician awareness, the delay in diagnosis will decrease, and treatment success will increase.

Keywords: Chronic nonbacterial osteomyelitis, magnetic resonance imaging, bone lesions

*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Zeynep Özasan; Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye.

Telefon/Phone: +90 (535) 567 50 90 e-posta/e-mail:zeynepgozaluludag@gmail.com

Başvuru/Submitted: 13.11.2023

Kabul/Accepted: 26.04.2024

Online Yayın/Published Online: 30.06.2024

Giriş

Kemik ağrısı, çocuklarda fizyolojik büyümenin neden olabileceği yaygın bir semptomdur, aynı zamanda organizmada bulunan patolojik süreçlerin bir sonucu olarak da gelişebilir. Kronik non-bakteriyel osteomyelit (KNO), daha çok bilinen eski adı ile kronik rekürren (tekrarlayan) multifokal osteomyelit, potansiyel patojenik nedenlerden biridir. Bağışıklık hücreleri tarafından sitokinlerin aşırı ekspresyonunun neden olduğu otoinflamatuar bir kemik hastalığıdır. Sıklıkla birden fazla odakta osteomyelit benzeri steril kemik lezyonları ile seyreder. Kemik ve eklem ağrısı, hassasiyet, şişlik ve eklem hareket açıklığında kısıtlılık en sık görülen semptomlardır¹. Kemik lezyonları iskeletin tüm kısımlarını tutabilir, ancak alt ekstremitelerde kemikleri, klavikula ve omurga sıklıkla etkilenen bölgelerdir^{2,3}. KNO sadece orta derecede semptomlara neden olup kendi kendini sınırlayabildiği gibi bazı çocuk hastalarda hastalık aktivitesi yetişkinliğe kadar devam edebilir. KNO özellikle vertebra tutulumu olduğunda kırıklara neden olarak kemik deformitelerine neden olabilir ve bu nedenle kalıcı ağrı ve sakatlığa yol açabilir. Omurgayı tutan multifokal kemik lezyonlarının ve artmış inflammatuar belirteçlerin varlığı klinik olarak ağır vakaları gösterir^{3,4}.

Tüm vücut manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) tedavi ve takip stratejisi ile ilgili karar verme sürecinde, özellikle çok odaklı lezyonların tespitinde ve klinik olarak sessiz lezyonların değerlendirilmesinde yararlı olduğu gösterilmiştir⁵. KNO'nun tedavisi klinik tecrübelerle göre farklılık gösterebilir. Steroid dışı anti-inflamatuar ilaçlar birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir^{6,7}. Ancak ağır olgular daha kapsamlı tedavilere ihtiyaç duyabilmektedir. Remisyona girmeyen KNO'lu çocuklarda, vaka raporları, bifosfonatların ve tümör nekroz faktörü (TNF α) inhibitörlerinin etkili olduğunu göstermiştir^{8,9}. Pamidronat, sık kullanılan bir bifosfonat türevidir, kemik yüzeyine ve osteoklastlara bağlanarak osteoklast aktivitesini azaltır ve hücre apoptozunu ve düzenleyici proteinlerin sinyal fonksiyonlarının sapsmasını indükler¹⁰. Pamidronat, makrofaj fonksiyonunu etkileyen ve proinflammatuar sitokinlerin salgılanmasını inhibe ederek anti-inflamatuar etki de gösterir¹¹. TNF- α inhibitörleri de proinflammatuar yanıtı baskılar. TNF- α inhibitörleri monoterapi olarak veya pamidronat ile kombinasyon halinde kullanılabilir^{8,9}.

Kemik ağrısı ile gelen hastalarda enfeksiyöz osteomyelit, septik artritis, osteonekroz, psoriatik artritis ve neoplazmlar (lösemi, lenfomalar, Langerhans hücreli histiositoz, primer malign kemik hastalığı) ile ayırıcı tanıda yer alan KNO klinik pratikte çocuk hekimleri tarafından az bilinmektedir. Çalışmamızda amacımız KNO tanısı, tedavi ve takip süreci ile ilgili tek merkezli klinik deneyimlerimizi paylaşarak farkındalık yaratmaktır.

Yöntem

Çalışmamız kesitsel geriye dönük olarak Ağustos 2020-Eylül 2023 arasında gerçekleşti. Çalışma grubuna Kocaeli

Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı'nda KNO tanısı alan 0-18 yaş arası hastalar dahil edildi. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışma için onay alındıktan sonra çalışmaya başlandı (Onay numarası ve tarihi: E-80418770-020-490041 sayılı 23.10.2023 evrak tarihli GOKAEK-2023/17.12).

Hastalığın tanısı Jansson ve ark.'nın^{1,2} oluşturduğu kriterlere göre belirlendi. Bu kriterlere göre; 2 majör veya 1 major ve 3 minor bulgu varlığında KNO tanısı konuldu. Major bulgular; 1) kemiklerde radyolojik olarak gösterilmiş litik ve/veya sklerotik lezyonlar, 2) birden çok kemikte lezyon, 3) palmoplantar püstülozis (PPP) veya psöriazis varlığı, 4) kemik biyopsisinde enfeksiyon ajan üremesi olmadan saptanan inflamasyon ve/veya fibrozis, skleroz saptanmasıdır. Minör bulgular; 1) kan sayımının normal olması ve genel durumun iyi olması, 2) C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)'nin hafif-orta yüksekliği, 3) 6 aydan uzun gözlem süresi, 4) hiperostosis, 5) PPP veya psöriazis dışında diğer otoimmün hastalıkların varlığı, 6) ailede 1. veya 2. derece akrabalarda otoimmün veya otoinflamatuar hastalık veya KNO varlığıdır.

Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, tanı yaşı), aile hikayesi (akraba evliliği, ailede romatolojik hastalık varlığı), klinik bulguları (KNO öncesi tanı, halsizlik, kemik ağrısı, ağrı zamanı ve paterni, lokalize ağrı varlığı, günlük aktivitede etkilenme, kemik deformitesi), laboratuvar bulguları (beyaz küre sayısı, hemoglobin değeri, ESH, CRP, laktat dehidrogenaz [LDH], alkalen fosfat [ALP], kalsiyum, fosfor, anti nükleer antikor [ANA], insan lökosit antijen [HLA]-B27) kemik biyopsisi, kemik biyopsi kültür sonucu, kemik mineral dansitometri (KMD), MRG sonuçları elektronik dosyalardan geriye dönük olarak tarandı ve kayıt edildi.

Hastalığın tedavi yanıtını değerlendiren standart bir yöntem olmadığı için, tedavi cevabı klinik ve radyolojik bulguların gerilemesi ve akut faz reaktanlarının (AFR) gerilemesi, remisyona ise herhangi bir klinik bulgu olmaması veya yeni bir odakta radyolojik bulgunun gelişmemesi olarak tanımlandı. Relaps, klinik ve/veya radyolojik bulguların aynı veya farklı odakta tekrarlaması olarak tanımlandı. Ek olarak hastaların aldıkları tedaviler, tedavileri kullanma süreleri, tedavi yanıtları, remisyona durumu, relaps durumu, etkilenen kemikler de elektronik kayıtlardan not edildi.

İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analiz için SPSS software veri tabanı oluşturuldu. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilks) incelendi. Tanımlayıcı analizlerde, normal dağılıma uymayan ve ordinal değişkenler için ortanca (minimum-maksimum) değer kullanıldı. Kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi.

Bulgular

Çalışmaya 9 KNO tanısı alan hasta dahil edildi. Hastaların 3'ü (%33,3) kız, 6'sı (%66,7) erkekti. Hastaların ortanca tanı yaşları 11 (6,5-16) yılı. Semptom başlangıç yaşı 9,5 (6,3 - 12,8) yıl idi. Tanı gecikme süresi 14,3 (2-36) ay idi.

KNO tanısı öncesinde 2 (%22,2) hastaya büyüme ağrısı, 1 (%11) hastaya juvenil idiyopatik artrit (JIA), 1 (%11) hastaya kronik osteomyelit tanısı, 1 (%11) hastaya osteoid osteoma ve 1 (%11) hastaya da Ewing tümörü ön tanısı konulmuştu. Geriye kalan 3 hastaya (%33,3) herhangi bir tanı konulamamıştı.

Hastaların 1'inde (%11) ek romatolojik hastalık olarak ailevi Akdeniz ateşi (AAA) tanısı mevcuttu. *MEFV* (*Mediterranean FeVer*) gen analizi V726A/- idi. Hastaların hiç birisinde romatoloji dışı ek hastalık yoktu. Aile hikayesi incelendiğinde; akraba evliliği oranı %11 (n = 1), ailede romatolojik hastalık hikayesi %33,4 (n =3) idi. Akrabaların tanıları entezit ilişkili artrit, romatoid artrit ve KNO idi.

Klinik bulgular incelendiğinde; hastaların 8'inde (%88,8) halsizlik ve kemik ağrısı vardı. Ayrıca bu 8 (%88,8) hastada günlük aktivitelerde etkilenme vardı. Yedi (%77,7) hastada ağrı sürekli iken 1 (%11) hastada ağrı sadece akşamları vardı. Bir hasta ise klavikulada şişlik nedeni ile başvurmuştu.

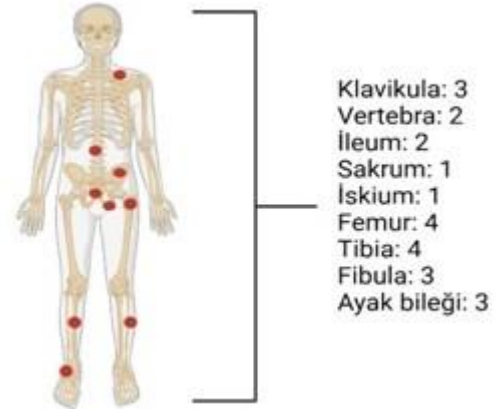
Fizik muayenede; 7 (%77,7) hastada lokalize hassasiyet, 6 (%66,6) hastada artrit (kalça = 4, ayak bileği =2, diz = 2) ve 1 (%11) hastada da kemik deformitesi mevcuttu. Hastaların hiçbirinde kemik dışı KNO bulguları (cilt, barsak gibi) yoktu.

Tanı anında bakılan tetkiklerinde; ortanca beyaz küre sayısı 7110 (6070-18300) mm³, hemoglobin 13 (11-15) gr/dL, trombosit sayısı 286000 (201000-556000) mm³, CRP 13 (0-76) mg/L, ESR 12 (3-58) mm/saat idi. Hastaların 6'sında (%66,7) CRP, 3'ünde (%33,3) ESR yüksekliği vardı. Bir (%11) hastada ANA pozitif, HLA-B27 ise 5 (%55,4) hastada bakılmıştı ve hepsi negatif.

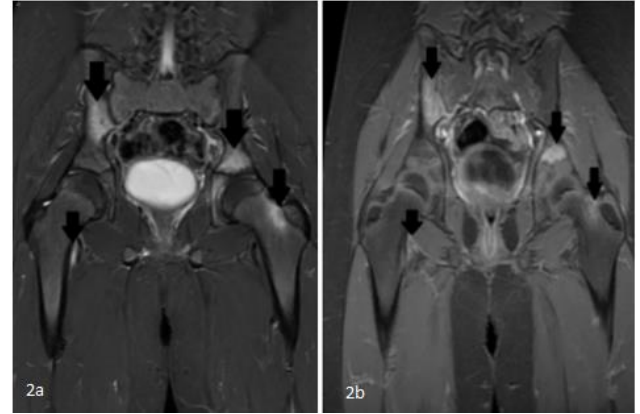
Radyolojik incelemelere bakıldığında, hastaların hiçbirinde semptom bölgesine yönelik yapılan direk grafilerinde patolojik bulgu saptanmadı. Dört hastaya kemik sintigrafisi yapıldı. Kemik sintigrafisi yapılan hastaların birinde sağ klavikula orta kesimde fokal artmış aktivite tutulumu ve bir diğerinde sol ayak bileği distalinde tarsal kemiklerde heterojen diffüz ve her iki tibia proksimali 2/3 kesimde osteoblastik aktivite artışları izlendi, diğer ikisi normaldi.

Manyetik rezonans görüntüleme, 8 (%88,8) hastada birden çok kemik lezyonu vardı. Klavikula tutulumu dışında hastaların hiçbirinde üst ekstremitte tutulumu yoktu. Ancak hastaların 8'inde (%88,8) alt ekstremitte tutulumu vardı. En çok etkilenen bölgeler sırasıyla; tibia (4 hasta), femur (4 hasta), ayak bileği (3 hasta), fibula (3 hasta) klavikula (3 hasta), vertebra (2 hasta), ileum (2 hasta), sakrum (1 hasta) ve iskiüm (1 hasta) idi (Şekil 1). Kemik lezyonları dışında bir hastada sakroiliit vardı. Femur tutulumu olan 4 hastanın lezyonu trokanter majör, femur başı, femur boynu ve metafiz yerleşimli idi. Tibia tutulumu olan 3 hastanın lezyonu metafizde, bir hastanın lezyonu diafizde idi. Fibula tutulumu olan 3 hastanın da lezyonu metafizde idi. MRG'de saptanan bulgular Tablo 1'de özetlendi. En sık MRG bulgusu kemik iliği ödemi idi (Şekil

2). Tüm vücut MRG ile değerlendirme yapılamamıştır. Bölgesel MRG'ler çekilerek değerlendirme yapılmıştır.



Şekil 1. Manyetik Rezonans Görüntüleme Etkilenen Kemiklerin Dağılımı



Şekil 2. a. Koronal Plan MR görüntülerde short tau inversion recovery (STIR) görüntüde sağda sakroiliak eklem komşuluğu iliak kemikte, solda asetabulumda, sol femur boynunda, sağ torakanter majörde medüller ödem ile uyumlu T2 sinyal artışı izlenmektedir.

b. Kontrast sonrası yağ baskılı T1 ağırlıklı görüntülerde sağda sakroiliak eklem komşuluğu iliak kemikte, solda asetabulumda, sol femur boynunda, sağ torakanter majörde STIR sekansında karşılık gelen alanlarda kontrast tutulumu görülmektedir.

Tablo 1. Manyetik rezonans görüntüleme bulguları

Manyetik rezonans görüntüleme bulguları	n	%
Kemik iliği ödemi	5	55,6
Aktif osteoitis	3	33,3
Periostal reaksiyon	1	11,1
Kemik ekspansiyonu	0	0
Litik lezyon	0	0
Entezit	0	0

Dört hastadan lezyon bölgesinden biyopsi alındı. Biyopsi örneklerinin tamamında enfeksiyon olmaksızın osteomyelit ile uyumlu bulgularla beraber, karışık inflamatuvar infiltrasyon ve skleroz bulguları görüldü. Tüm hastalara steroid dışı anti-inflamatuvar tedavi başlandı. İzlemde 7 hastaya hastalık modifiye edici ilaç olarak metotreksat başlandı. Bir hasta steroid dışı anti-inflamatuvar tedavi ile remisyona girdi. Bir diğer hastanın

tedavisinde ise steroid dışı anti-inflamatuar tedaviye yanıt vermediği ve çok odaklı tutulumu olduğu için direkt biyolojik ajana (etanercept) geçildi. Metotreksat başlanan 7 hastadan 3'ünde (%33,3) 3. ayda yeterli klinik ve laboratuvar düzelleme olmadığı için izlemde biyolojik ajan başlandı (etanercept =2, adalimumab =1). Ayrıca bir (%11) hastada vertebrada çok odaklı tutulum ve yükseklik kaybı olduğu için metotreksat tedavisine ek olarak pamidronat tedavisi başlandı.

Ortalama takip süresi 21 ay (6-44) idi. Sekiz hasta klinik remisyona girdi. İliak kemikte lezyonu olan bir hastanın sağ diz ve ayak bileğinde tedavi altında iken yeni lezyonu oluştu, ancak son vizitte bu hasta da klinik olarak remisyonda idi. Etanercept başlanan hastalardan birinin tedavisi henüz 2. ayında olduğundan klinik yanıtı takip ediliyor.

Tartışma

Sunulan çalışmada kliniğimizde takip ettiğimiz pediatrik 9 KNO hastasının demografik ve klinik özelliklerini, radyolojik bulgularını, aldıkları tedavileri ve tedavi yanıtlarını özetledik. Bu çalışma ile kliniğimizdeki KNO hastalarının klinik ve tedavi yanıtlarının literatür ile uyumlu olduğunu saptadık.

Girschick ve ark.¹² 19 ülkeden 486 olgudan oluşan en geniş KNO vaka serisini yayınlamışlardır. Çalışmalarında hastaların %64'ünün kadın olduğunu, hastalığın ortalama başlangıç yaşının 9,9 yıl olduğunu; tanı gecikme süresinin 12 ay olduğunu bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan ve 17 hastadan oluşan çalışmada ise hastaların %53'ünün erkek olduğu, tanı yaşının ortalama 9,4 yıl olduğu ve tanı gecikme süresinin 16 ay olduğu bildirilmiştir¹³. Fransız grubun 178 KNO hastasında yaptıkları çalışmada, hastaların %66'sının kadın olduğu, ortalama yaşının 16,4 yıl, ortalama semptom başlangıç yaşının 9,8 yıl olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada tanısız gecikme süresinin ortanca 17,3 ay olduğu belgelenmiştir¹⁴. Bizim çalışmamızda ise KNO tanısı alan hastaların %66,7'si erkek; ortanca tanı yaşı 11 yıl, ortanca semptom başlangıç yaşı 9,5 yıl ve ortanca tanı gecikme süresi ise 14,3 ay idi. Cinsiyet baskınlık farklılığı olmakla birlikte ortalama tanı yaşı diğer çalışmalara göre büyük, tanı gecikme süresi diğer çalışmalara göre ortalama aralıktaydı.

Kemik ağrısı ile gelen hastaların ayırıcı tanısında yer alan KNO klinik pratikte çocuk hekimleri tarafından az bilinmektedir. Bu nedenle bu hastalar birçok farklı ön tanı ile tetkik ve tedavi edilmektedir. Sözeri ve ark.¹³ çalışmalarında KNO hastaların çoğunun osteomyelit, fibroma, sarkom gibi ön tanı ile yönlendirildiğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızdaki hastalara da bu hastalıklara ek olarak JİA, büyüme ağrısı, osteoid osteoma ön tanıları ile yönlendirilmişti.

Girschick ve ark.¹² yaptığı çalışmada hastaların en sık başvuru şikayetlerinin kemik ağrısı (%92), eklem ağrısı (%65), kemik deformitesi (%15) olduğunu bildirmişlerdir. Doğrudan kemik tutulumuyla ilişkili olmayan daha sık görülen belirtilerin ise miyalji (%12), mukokutanöz bulgular (%5 akne, %5 palmoplantar püstülozis, %4 psoriasis, %3 papülopüstüler lezyonlar, %2 ürtikeryal

döküntü) ve gastrointestinal semptomlar (%8) olduğunu belirtmişlerdir. Sözeri ve ark.¹³ çalışmasında kemik ağrısı tüm KNO hastalarında başvuru semptomu olduğunu, Wipff ve ark.¹⁴ ise hastalarının %43'ünün etkilenen kemikte ağrı/inflamasyon bulgusu ile, %11'inin artrit ile, %20'sinin ateş ile, %12'sinin kemik dışı tutulum ile başvurduğunu raporlamışlardır. Çalışmamızda da en sık semptom diğer çalışmalara benzer şekilde halsizlik, bölgesel kemik ağrısı ve şişlik şeklinde idi. Bizim çalışmamızda inflamatuvar barsak hastalığı, akne, palmoplantar püstülozis, psöriazis gibi kemik dışı tutulum ile başvuran hasta yoktu.

Sözeri ve ark.'nın¹³ çalışmasında kemik tutulumunun en yaygın bölgeleri tibia, femur ve vertebra olarak bildirilmiştir. Wipff ve ark.¹⁴ 178 hastadan oluşan çalışmasında hastaların %47'sinde alt ekstremitte (%14 tibia, %13 femur ve diğerleri), %16'sında pelvis %10'unda klavikula tutulumu olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmalarda uzun kemiklerin hangi bölgesinin (metafiz, diafiz, epifiz) tutulduğu hakkında bilgi verilmemiştir. Girschick ve ark.'nın¹² yaptığı 486 hastadan oluşan çalışmada; hastaların %37'sinde uzun kemiklerin metafizinde, %23'ünde epifizinde, %15'inde diafizinde tutulum olduğu ve ayrıca hastaların %25'inde pelvik, %23'ünde vertebral, %10'unda göğüs, %15'inde tarsal, %3'ünde karpal, %3'ünde kranial ve %19'unda klavikula lezyonları görüldüğünü bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan 15 KNO hastasının incelendiği bir diğer çalışmaya göre %93,3'ünde alt ekstremitte tutulumu, %53,3'ünde üst ekstremitte tutulumu olduğunu gösterilmiştir¹⁵. Tutulum yerleri incelendiğinde bizim çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde en sık alt ekstremitte kemiklerinin [tibia (%44,4) ve femur (%44,4)] etkilendiğini, bu uzun kemiklerde ise en sık metafiz kısmının tutulduğu görüldü.

Diğer otoinflamatuvar hastalıkların aksine tanı anında KNO hastalarında genellikle tam kan sayımı normal ve akut faz yanıtı ise hafif yüksek saptanır^{2,12,13}. İnflamatuvar belirteçlerin çok yüksek olduğu durumlarda ise enfeksiyöz osteomyelit veya malign hastalıklar ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Daha önce yapılan 486 hastadan oluşan en fazla hasta sayılı KNO kohortunda hastaların %59'unda ESH, %49'unda CRP, %14'ünde beyaz kan hücre sayısı ve %12'sinde serum amiloid A değerleri yüksek saptanmıştır. HLA-B27, 486 KNO hastasından 163 hastaya bakılmış olup %7,9'unda pozitif bulunmuştur¹². Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu şekilde %66 hastada CRP 13 (0-76) mg/L, ESH 12 (3-58) mm/saat şeklinde hafif yükseklik saptandı. Ancak, 9 hastamızın 5'ine HLA-B27 bakılmış olup hepsi negatif saptandı.

Kronik nonbakteriyel osteomyelit otoantikörlerin yokluğunda ortaya çıkan sistemik inflamasyon atakları ile karakterize otoinflamatuvar bir hastalıktır². AAA, otoinflamatuvar hastalıkların bir prototipidir ve ülkemizde oldukça yaygın görülür. Diğer romatolojik hastalıklar ile beraber görülme sıklığı yüksektir. Sözeri ve ark.¹³ çalışmasında 17 KNO vakasının 4'ünde AAA ilişkili mutasyon tespit edilmiştir. Bu vakaların tedavisine kolşisin tedavisi de eklendiğinde hastalığın klinik şiddetinin azaldığını gözlemlemişlerdir. Bizim çalışmamızda ise 4

hastaya *MEFV* gen analizi bakıldı ve bir hastada heterozigot mutasyon tespit edildi. V726A/- mutasyonu olan hasta metotreksat ile klinik remisyona girdi. KNO ve *MEFV* mutasyonu arasında ilişkinin değerlendirilmesi için daha çok sayıda hastaya ihtiyaç vardır.

Manyetik rezonans görüntüleme hastalığın tanısı için oldukça önemli bir yöntem olup, KNO'nun tipik görüntüleme bulguları arasında uzun kemiklerin metafizlerinde ve medial klavikularlarda litik ve sklerotik lezyonlar yer alır. Diğer yaygın hastalık bölgeleri vertebra, pelvis, kostalar ve mandibuladır. Bunun yanı sıra kemik iliği ödemi, periost reaksiyonu, kemiğin ekspansiyonu, entezit gibi bulgular da görülebilmektedir¹⁶. Girschick ve ark.'nın¹² çalışmasında hastaların 327'sine (%70) görüntüleme ile osteit ve 14'üne (%3) osteoporoz tanısı konulmuştur. Hastaların 105'inde (%22) osteolitik lezyonlar ve 68'inde (%15) ise hiperostoz tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan 17 hastadan oluşan çalışmada KNO hastalarının görüntülemelerinde en sık kemik iliği ödemi, skleroz ve periost reaksiyonu olduğu bildirilmiştir¹³. On beş hastadan oluşan başka bir çalışmada ise kemik iliği ödemi, osteoit ve periost reaksiyonu en sık görülen bulgular olarak raporlanmıştır¹⁵. Bizim çalışmamızda ise bölgesel MRG'de en sık kemik iliği ödemi, aktif osteoitis, periostal reaksiyon görüldü. Tüm vücut MRG'nin, hem sessiz lezyonları tanımlamak hem de hastalık aktivitesini izlemek ve ayrıca tedavi yanıtları için radyograflardan ve kemik taramalarından daha hassas olduğu bildirilmiştir¹⁵.

Radyolojik inceleme dışında patolojik incelemeler de tanıda yardımcıdır. En büyük hasta sayılı KNO kohortundaki 486 hastadan 281'ine kemik biyopsisi yapılmıştır. Histolojik değerlendirmelerin %31'inde lenfositik, %14'ünde granülositik, %32'sinde hem granülositik hem lenfositik infiltrasyon ve %23'ünde ise skleroz saptanmıştır¹². Çalışmamızda ise 9 hastanın 4'üne kemik biyopsisi yapıldığında hepsinin histolojik sonucu karışık inflamasyon ve skleroz ile uyumlu saptandı.

Çalışmalar steroid dışı anti-inflamatuar ilaçların vertebra dışı KNO'lu hastalar için ilk seçenek olarak kabul edildiğini göstermiştir. Fakat alevlenme durumu kortikosteroidler, biyolojik ilaçlar veya hastalık modifiye edici ilaçlar gerektirebilir¹⁷. Steroid dışı anti-inflamatuar ilaçlar KNO hastasında ağrıyı azaltıp ve remisyona sağlayabilir^{6,7,13}. Girschick ve ark.'nın¹² 486 vakadan oluşan çalışmasında hastaların neredeyse tamamına yakınının (%91) steroid dışı anti-inflamatuar ilaçlar kullandığı, %26'sının glukokortikoid, %16'nın bifosfonat, %11'inin sülfasalazin ve %13'ünün anti-TNF ilaçlar kullandığı bildirilmiştir. Çalışmalarında ayrıca bifosfonatlar, steroid dışı anti-inflamatuar ilaçlar, glukokortikoidler ve sülfasalazine tedavi yanıt oranlarını (kısmi yanıt ve birlikte remisyon) sırasıyla %91, %91, %92 ve %87 olarak bildirilmiştir. Metotreksat ve etanerseptin, özellikle glukokortikoid ve bifosfonatlarla karşılaştırıldığında (sırasıyla %71 ve %71) daha az etkili olduğu belirtilmiştir. Ülkemizden yapılan KNO serisinde hastaların %13,3'ünün sadece steroid dışı antiinflamatuar tedavisi ile remisyona girdiği, %75'inde ise ancak biyolojik tedavi ile remisyona ulaşabildiği bildirilmiştir¹⁸. Bizim çalışmamızda ise diğer çalışmalara benzer şekilde tüm hastalara steroid dışı anti-inflamatuar

tedavi başlandı^{12-14,17}. Bir hasta steroid dışı anti-inflamatuar ilaç ve kolşisin ile remisyona girerken metotreksat başlanan 7 hastanın 4'ü remisyona girdi. Metotreksat yanıtı olmayan 3 hastada ise anti-TNF ilaç ile remisyona görüldü. Bir hastada ise vertebrada çok odaklı tutulum ve yükseklik kaybı olduğu için metotreksat tedavisine ek olarak bifosfonat (pamidronat) tedavisi verildi. KNO'ya yönelik tedavi protokolleri oluşturmak için ulusal ve uluslararası fikir birliğiyle hedefe yönelik tedavi stratejilerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla Kuzey Amerika kuruluşu olan Çocukluk Çağı Artrit ve Romatoloji Araştırma Topluluğu'nun (*Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; CARRA*) yaptığı çalışmada bazı tedavi prensiplerinde fikir birliğine varmıştır. Steroid dışı antiinflamatuar tedavisine dirençli ve/veya aktif spinal lezyonları olan KNO hastaları için tedavinin ilk 12 ayı için önerilen üç konsensüs tedavi planı şunlardır: 1) metotreksat veya sülfasalazin 2) TNF-alfa inhibitörleri (isteğe bağlı metotreksat ile kullanımı) ve 3) bifosfonatlar. Tüm rejimler için kısa süreli glukokortikoidlere ve steroid dışı antiinflamatuar tedavinin devamına izin verilebilir. Bu çalışmada önerilen tedavi planlarından hangisinin en iyi tedavi planı olduğuna dair güçlü kanıtlar olmadığını, bu nedenle daha fazla ileriye yönelik çalışma yapılması gerektiğini bildirmişlerdir¹⁹.

Kısıtlılık

Çalışmamızın geriye dönük ve tek merkezden olması, hasta sayımızın az olması, hastalarımıza tüm vücut MRG ile değerlendirme yapamamış olmamız kısıtlılıklarımızı oluşturmaktadır.

Sonuç

Sonuç olarak KNO ilerleyici ve tekrarlama özelliğine sahip olan kronik bir hastalıktır. Steroid dışı anti-inflamatuar ilaçlar, anti-TNF ajanlar, bifosfonatlar çoğu hastanın tedavisinde etkilidir. Ortak bir tedavi protokolü olmadığı için tedavi rejimi klinisyenin tecrübesine ve hastanın klinik bulgularına göre şekillenmektedir. Nadir görülmesi ve dışlama tanısı olması nedeniyle tanıya kadar geçen süre sıklıkla gecikmekte ve yanlış ve/veya eksik tedavi edilmektedir. Teşhis ve uygun tedavideki bu gecikme, yatan hasta bakımında uzun süreli antibiyotik tedavisine, çoklu görüntüleme çalışmalarından gereksiz radyasyona maruz kalmaya ve kemik biyopsileri de dahil olmak üzere tekrarlanan girişimlere yol açarak KNO hastaları için büyük bir zorluk teşkil etmektedir. Az görülen romatolojik hastalıklardan olan KNO için genel pediatri uzmanlarının farkındalığının olması ve KNO düşündüğünde pediatrik romatoloji uzmanına yönlendirme yapması tanı gecikmesini azaltacağını, tedavi başarısını artıracığını öngörmekteyiz.

Etik Standartlara Uygunluk

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınmıştır. Tüm prosedürler, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına ve 1964 Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirilmiştir. (Onay numarası ve tarihi: E-80418770-020-490041 sayılı 23.10.2023 evrak tarihli GOKAEK-2023/17.12)

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek

Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Yazar Katkısı

ZÖ, NŞ, HES: Fikir/Hipotez; ZÖ, NŞ, HES: Tasarım; ZÖ, YA, NŞ, HES: Veri toplama/Veri işleme/Veri analizi; ZÖ, NŞ, HES: Makalenin hazırlanması.

Kaynaklar

1. Jansson AF, Müller TH, Gliera L, et al. Clinical score for nonbacterial osteitis in children and adults. *Arthritis Rheum.* 2009;60(4):1152-1159. doi:10.1002/art.24402
2. Jansson A, Renner ED, Ramser J, et al. Classification of non-bacterial osteitis: Retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. *Rheumatology.* 2007;46(1):154-160. doi:10.1093/rheumatology/kel190
3. Wipff J, Costantino F, Lemelle I, et al. A large national cohort of French patients with chronic recurrent multifocal osteitis. *Arthritis and Rheumatology.* 2015;67(4):1128-1137. doi:10.1002/art.39013
4. Zhao Y, Wu EY, Oliver MS, et al. Consensus Treatment Plans for Chronic Nonbacterial Osteomyelitis Refractory to Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and/or With Active Spinal Lesions. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(8):1228-1237. doi:10.1002/acr.23462
5. Voit AM, Arnoldi AP, Douis H, et al. Whole-body magnetic resonance imaging in chronic recurrent multifocal osteomyelitis: Clinical longterm assessment may underestimate activity. *Journal of Rheumatology.* 2015;42(8):1455-1462. doi:10.3899/jrheum.141026
6. Beck C, Morbach H, Beer M, et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis in childhood: Prospective follow-up during the first year of anti-inflammatory treatment. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(2). doi:10.1186/ar2992
7. Morbach H, Hedrich CM, Beer M, Girschick HJ. Autoinflammatory bone disorders. *Clinical Immunology.* 2013;147(3):185-196. doi:10.1016/j.clim.2012.12.012
8. Tronconi E, Miniaci A, Baldazzi M, Greco L, Pession A. Biologic treatment for chronic recurrent multifocal osteomyelitis: report of four cases and review of the literature. *Rheumatol Int.* 2018;38(1):153-160. doi:10.1007/s00296-017-3877-0
9. Taddio A, Ferrara G, Insalaco A, et al. Dealing with Chronic Non-Bacterial Osteomyelitis: A practical approach. *Pediatric Rheumatology.* 2017;15(1). doi:10.1186/s12969-017-0216-7
10. De Vries E, Van Der Weij JP, Veen CJPVD, et al. *In Vitro Effect of (3-Amino-1-Hydroxypropylidene)-1,1-Bisphosphomnc Acid (APD) on the Function of Mononuclear Phagocytes in Lymphocyte Proliferation.*; 1982.
11. Santini D, Fratto ME, Vincenzi B, Cesa A La, Dianzani C, Tonini G. *DRUG MECHANISMS AND TARGETS Bisphosphonate Effects in Cancer and Inflammatory Diseases In Vitro and In Vivo Modulation of Cytokine Activities.* Vol 18.; 2004.
12. Girschick H, Finetti M, Orlando F, et al. The multifaceted presentation of chronic recurrent multifocal osteomyelitis: A series of 486 cases from the Eurofever international registry. *Rheumatology (United Kingdom).* 2018;57(7):1203-1211. doi:10.1093/rheumatology/key058
13. Sözeri B, Ayaz NA, Atıkan BY, et al. Clinical experiences in Turkish paediatric patients with chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Turkish Journal of Pediatrics.* 2019;61(6):879-884. doi:10.24953/turkjpmed.2019.06.009
14. Wipff J, Costantino F, Lemelle I, et al. A large national cohort of French patients with chronic recurrent multifocal osteitis. *Arthritis and Rheumatology.* 2015;67(4):1128-1137. doi:10.1002/art.39013
15. Sağ E, Sönmez HE, Demir S, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: A single center experience over five years. *Turkish Journal of Pediatrics.* 2019;61(3):386-391. doi:10.24953/turkjpmed.2019.03.010
16. Khanna G, Sato TS, Ferguson P. Imaging of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Radiographics.* 2009;29:1159-1177.
17. Hassan M, Assi H, Hassan M, et al. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis: A Comprehensive Literature Review. *Cureus.* Published online August 8, 2023. doi:10.7759/cureus.43118
18. ULU K, İŞGÜDER R, KARADAĞ ŞG, et al. Clinical characteristics and predictors for recurrence in chronic nonbacterial osteomyelitis: a retrospective multicenter analysis. *Turk J Med Sci.* 2023;53(5):1105-1111. doi:10.55730/1300-0144.5675
19. Zhao Y, Wu EY, Oliver MS, et al. Consensus Treatment Plans for Chronic Nonbacterial Osteomyelitis Refractory to Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and/or With Active Spinal Lesions. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(8):1228-1237. doi:10.1002/acr.23462