

Kronik Tekrarlayan Multifokal Osteomyelit

Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis

İlhan Hekimsoy, Mehmet Argın, Betül Sözeri*

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye



Öz

Kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit (KTMO) kemik ağrısı ve ateş, alevlenme ve iyileşme dönemleri ile karakterize otoenflamatuvar bir hastalık (nonbakteriyel osteomyelit) olup, sıklıkla diğer enflamatuvar hastalıklar ile ilişkilidir. Bu makalede KTMO'lu olgularımızın bulguları ile birlikte son literatür verileri eşliğinde KTMO'nun epidemiyolojisi, etiyolojisi, klinik, histopatolojik ve radyolojik bulguları ve tedavisi tartışılmıştır.

Abstract

Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) is an autoinflammatory disorder (a nonbacterial osteomyelitis) frequently associated with other inflammatory conditions and characterized by bone pain and fever and waxing and waning periods. In this article, details of our CRMO cases were presented and recent research about its epidemiology, etiology, clinical features, histopathologic and radiological findings, and treatment are discussed.

Giriş

Kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit (KTMO) kemik ağrısı ve ateş, alevlenme ve iyileşme dönemleri ile karakterize, etiyolojisi bilinmeyen, idiyopatik, otoenflamatuvar bir kemik hastalığıdır (1-3). Tüm osteomyelit olgularının %2 ile 5'ini KTMO olguları oluşturur (3).

Hastalık ilk olarak 1972 yılında, Giedion ve ark. (4) tarafından "subakut ve kronik, simetrik osteomyelit" olarak tanımlanmıştır. Daha sonra simetrik tutulumun görülmediği olguların da olması ve klinikte rekürrenslerin izlenmesi nedeniyle, Probst ve ark. (5) KTMO teriminin hastalığı daha iyi tanımlayan bir isim olduğunu bildirmiştir. İlk tanımlandığından bu yana subakut kronik simetrik osteomyelit, çocukluk çağıının kronik multifokal kleido metafizyel osteomyeliti, subakut simetrik, kronik multifokal simetrik, kronik multifokal osteomyelit gibi farklı isimlerle bir çok olgu sunumu ve çalışma yayınlanmıştır. En sık kullanılan terim KTMO olup, kronik nonbakteriyel osteomyelit alternatif olarak kullanılan diğer terimdir ve hastalığın aseptik karakterini belirtir (6). KTMO olgularının %25'inde sıklıkla palmopantar püstülozis, enflamatuvar barsak hastalıkları, psoriasis ve daha az sıklıkla akne, generalize püstülozis, Sweet sendromu, diseritropoetik anemi, sklerozan kolanjit, enflamatuvar artrit, sakroiliak eklem tutulumu, Takayasu arteriti, antinötrofil sitoplazmik antikoru pozitif vaskülit, Olier hastalığı, parankimal akciğer

Anahtar kelimeler

Kronik osteomyelit, otoenflamatuvar hastalıklar, osteit, kemik hastalıkları

Keywords

Chronic osteomyelitis, autoinflammatory diseases, osteitis, bone diseases

Geliş Tarihi/Received : 03.12.2014

Kabul Tarihi/Accepted : 23.02.2016

DOI:10.4274/jcp.52724

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. İlhan Hekimsoy, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 537 348 13 06
E-posta: ihekimsoy@hotmail.com

©Telif Hakkı 2017 Galenos Yayınevi
Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

hastalıkları, dermatomyozit, tümöral kalsinozis gibi diğer enflamatuvar hastalıklar da görülür (Tablo 1) (1-3,7).

Bu derlemede bölümümüzde KTMO tanısı almış dört olgunun radyolojik bulguları ile birlikte literatür

Tablo 1. Kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit ile ilişkili patolojik durumlar (1,3)

KTMO ile ilişkili patolojik durumlar

Dermatolojik hastalıklar

- Palmoplantar püstülozis
- Psoriasis
- Akne fulminans
- Sweet sendromu
- Piyoderma gangrenosum

Otoenflamatuvar hastalıklar

- Takayasu arteriti
- Wegener granülomatozu

Gastrointestinal hastalıklar

- Crohn hastalığı
- Ülseratif kolit
- Çölyak hastalığı
- Sklerozan kolanjit

Genetik sendromlar

- Majeed sendromu
- İnterlökin-1 reseptör antagonisti eksikliği

Diğer durumlar

- SAPHO sendromu
- Spondiloartropatiler

KTMO: Kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit

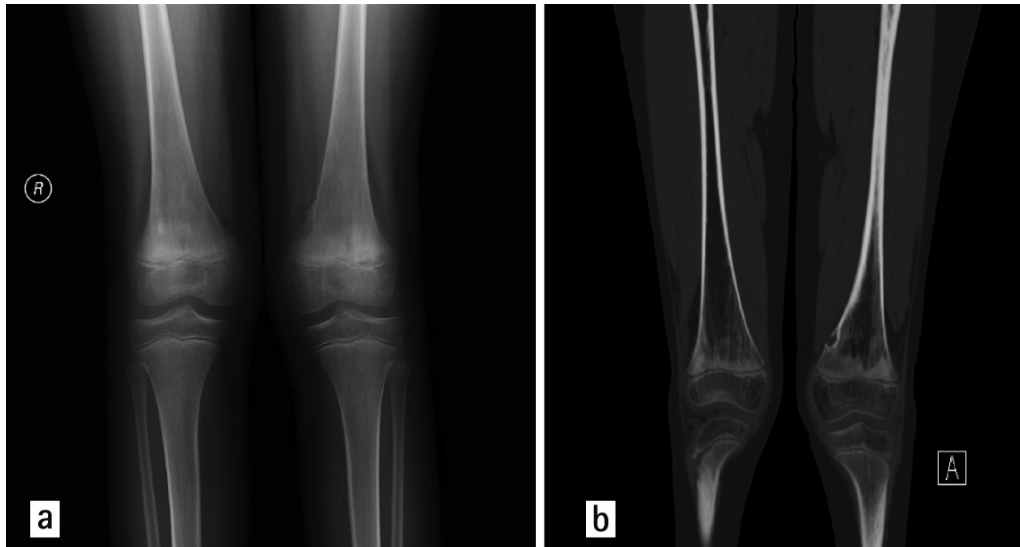
gözden geçirilmiştir. Olgularımızın biri erkek, üçü kız çocuğu olup, yaşları 9 ile 13 arasındadır. Hastaların ikisinde tübüler kemik (Resim 1, 2), birinde klaviküla (Resim 3), diğerinde ise pelvis tutulumu (Resim 4) söz konusu olup klinik özellikleri ve radyolojik görüntüleri Resim 1-4'te verilmiştir.

Epidemiyoloji

KTMO, ilk olarak Avrupa da tanımlanmasına rağmen, literatürde ülkemiz de dahil tüm dünyadan olgular bildirilmiştir (1,8,9). KTMO tanısının bir dışlama tanısı olması nedeniyle gerçek sıklığı bilinmemektedir. Yıllık insidansı 0,4/100000 olduğu tahmin edilir (10). Literatürde şimdiye kadar yaklaşık 260 olgu bildirilmiştir (3,11,12). Hastalık daha çok kadın cinsiyeti etkiler ve kadın/erkek oranının 2,1/1 olduğu rapor edilmiştir (1,3). KTMO, çoğunlukla 9 ile 14 yaşları arasındaki çocukları etkileyen bir çocukluk çağı hastalığı olmasına karşın, literatürde altı aylık bebeklerde ve 55 yaşına dek erişkinlerde de tanımlanmış olgular bulunmaktadır (1,2,13).

Etiyoloji ve Patogenez

KTMO'nun nedeni bilinmemektedir. İlk raporlarda *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma hominis*, *Propionibacterium acnes* ve *Chlamydia* gibi enfeksiyöz nedenler suçlanmıştır (1,3). Ancak daha geniş



Resim 1. (a, b) Femur kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit, 11 y, K hasta bir yıldır mevcut olan sol diz ağrısı ve buna eşlik eden şişlik, kızarıklık şikayetleri nedeniyle her iki dize yönelik yapılan direkt grafi (a) ve bilgisayarlı tomografi (b) tetkiklerinde her iki femur distal metafizer bölgede heterojen sklerotik dansite artışları, ayrıca sol femur distal metafizer bölgede non-ossifiye fibrom ile uyumlu rastlantısal lezyon mevcuttur

çalışmalarla bu doğrulanmamış, verilen antibiyotik tedavisi ile hastalığın bulgularının düzelmediği görülmüştür. Bu nedenle üretilen mikroorganizmaların gerçek enfeksiyondan çok kontaminasyon olduğu düşünülmüştür (3).

Psoriasis gibi dermatolojik hastalıklar, enflamatuvar barsak hastalıkları ile birliktelik göstermesi ve steroid tedavisine cevap vermesi hastalığın otoimmün nedeni olduğunu düşündürmüştür. Son çalışmalarda kardeşlerde ve



T1A koronal

STIR koronal

T1A+C (yağ baskılamalı) koronal

Resim 1. (c, d, e) Femur kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit 11 y, K hastanın her iki dize yönelik manyetik rezonans görüntüleme, T1A görüntüde (c) bilateral femur distal metafizlerinde büyüme plağına komşu alanlarda yağlı kemik iliği sinyalinde bozulma, STIR görüntüde (d) her iki femur distal metafizlerinde kemik iliğinde ödem bulguları izlenmektedir, post kontrast T1A (yağ baskılamalı) görüntüde (e) tanımlanan alanlarda heterojen kontrastlanma izlenmektedir



STIR sagittal

STIR koronal

Resim 1. (f, g) Femur kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit 11 y, K hastanın sol diz manyetik rezonans görüntülemesinde, STIR görüntülerde femur distal metafizde kemik iliği ödem bulguları ve diz ekleminde effüzyon izlenmektedir

monozigotik ikizlerde görülmesi, hastalığın genetik orijinli olabileceği görüşünü gündeme getirmiştir. KTMO'nun Majeed sendromu ve interlekin (İL)-1 reseptör antagonisti eksikliği gibi monojenik sendromik formların varlığı ve üç hayvan (maymun, fare, köpek) modelinde KTMO çalışmaları sonuçları bu görüşü desteklemektedir (1,3,7). Majeed sendromu, erken başlayan (3 hafta-19 ay)

KTMO, diseritropoetik anemi, tekrarlayan ateş ve nötrofilik dermatoz ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. LPIN2 geni mutasyonuna bağlıdır. İL-1 reseptör antagonisti eksikliği, IL1RN geni mutasyonuna bağlı gelişen, jeneralize püstülozis, osteoid, periostit ve sistemik enflamasyon ile karakterize, neonatal dönemde ortaya çıkan hayatı tehdit eden otozomal resesif hastalıktır (7).



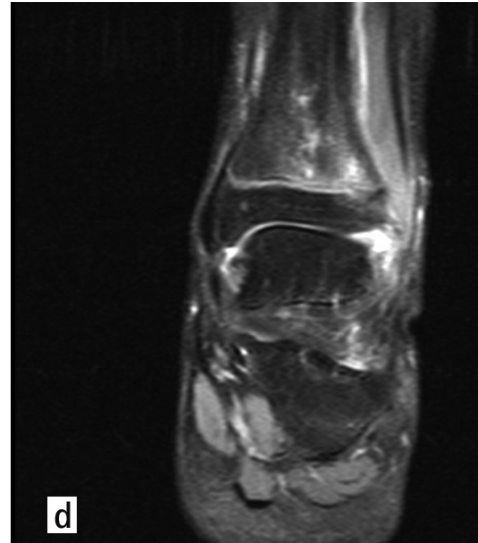
T1A koronal (sağ)



T1A koronal (sol)



T2A koronal yağ baskılamalı (sağ)



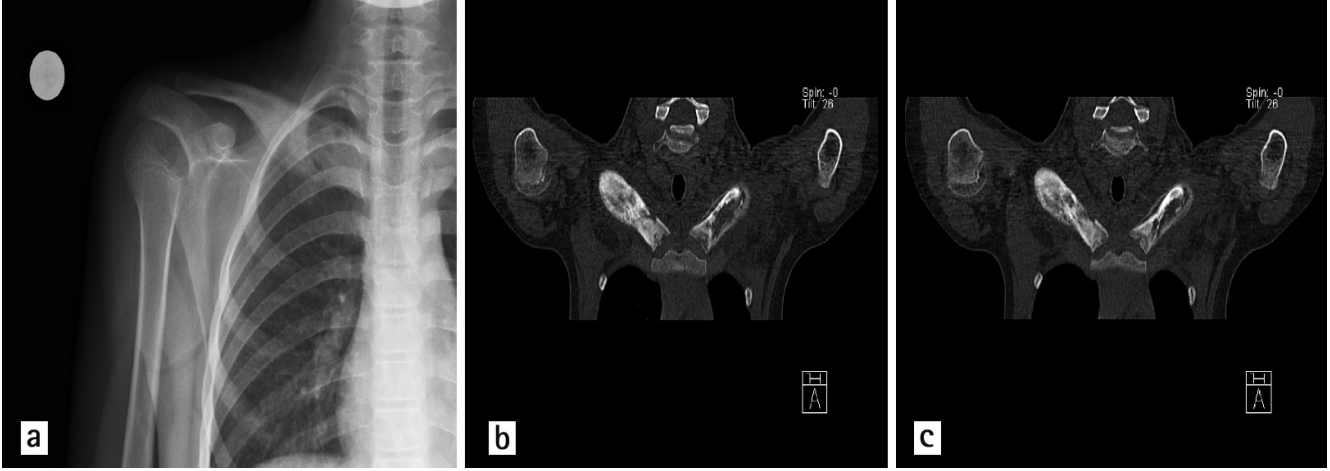
T2A koronal yağ baskılamalı (sol)

Resim 2. Tibia kronik tekrarlayan multifokal osteomyeli 13 y, K hasta sol ayak bileğinde üç aydır mevcut olan ağrı ve şişlik şikayetleri nedeniyle yapılan manyetik rezonans görüntülemesinde normal olan taraf (a, c) ile karşılaştırıldığında; T1A görüntülerde sol tibia distal metafizodiafiz bölgede büyüme plağı komşuluğunda sınırları net olarak tanımlanamayan bir alanda yağlı kemik iliği sinyalinde bozulma (b), T2A (yağ baskılamalı) görüntülerde ise bu lokalizasyonda yamalı tarzda ve sağ tibia distal epifizde fokal bir alanda kemik iliği ödemi bulguları izlendi (d)

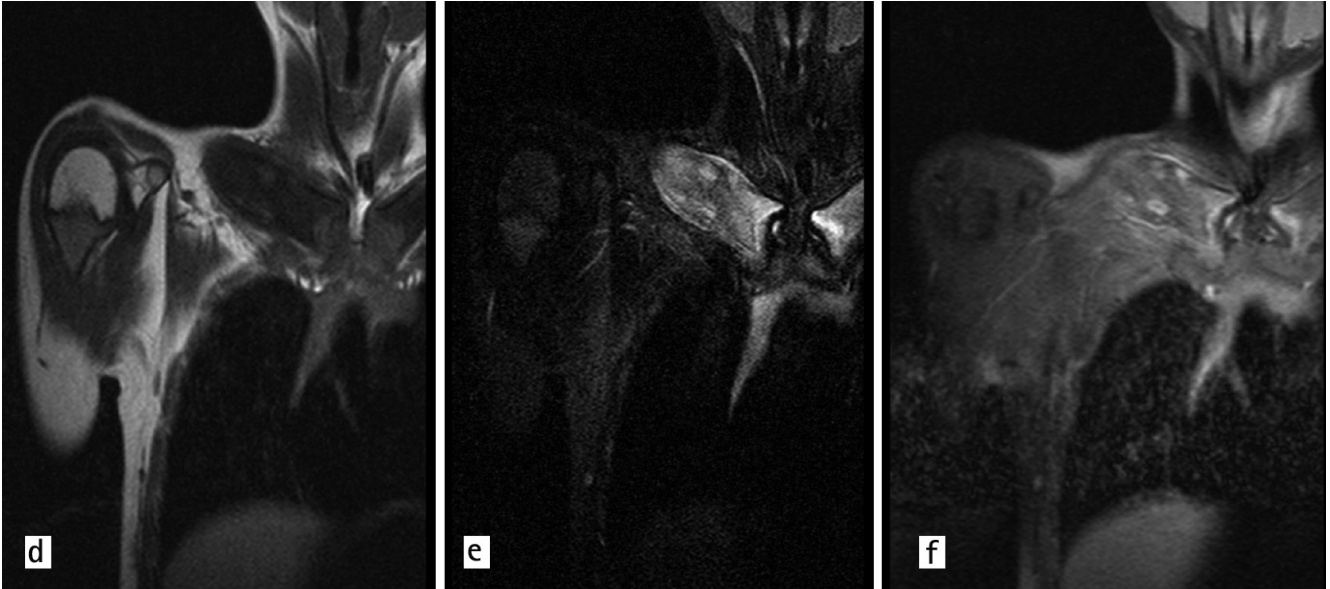
Yine, insanda nonsendromik veya sporadik KTMO'nun da genetik temelini gösteren kanıtlar vardır (7,14). Golla ve ark. (14), bir Alman KTMO kohort çalışmasında kromozom 18q21.3-22'de suseptibilite lokusu tanımlamıştır. KTMO'nun patogenezinde, İL-10'un da rolü olabileceğini bildiren çalışmalar vardır (7).

Klinik Bulgular

KTMO, klinik olarak sinsi başlangıç ile karakterizedir. Etkilenen kemikte/kemiklerde lokal ağrı, hassasiyet ve şişlik görülür. Simetrik ve multifokal tutulum paterni gösterir. Sıklıkla tübüler kemiklerin metafizyel bölgelerini etkiler. Klaviküler lezyonlar şişlik ile ortaya çıkar. Ağrı ve hassasiyet



Resim 3. (a, b, c) Klaviküla kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit 11 y, K hasta yaklaşık on aydır mevcut olan sağ klaviküla üzerinde şişlik ve eşlik eden ağrı şikayetleri nedeniyle çekilen direkt grafisinde, (a) sağ klaviküla medyal kesimde skleroz ve ekspansiyon mevcuttur, klavikülanın laterali korunmuştur, bilgisayarlı tomografide (b, c) sağ klaviküлада ekspansiyon ve içerisinde heterojen sklerotik dansite değişiklikleri, sol klaviküla medyal ve orta bölümünde belirgin periost reaksiyonu yanı sıra özellikle inferiorda kortekste yer yer devamsızlıkta oluşturan litik permeatif patern değişiklikleri izlenmektedir



T1A koronal

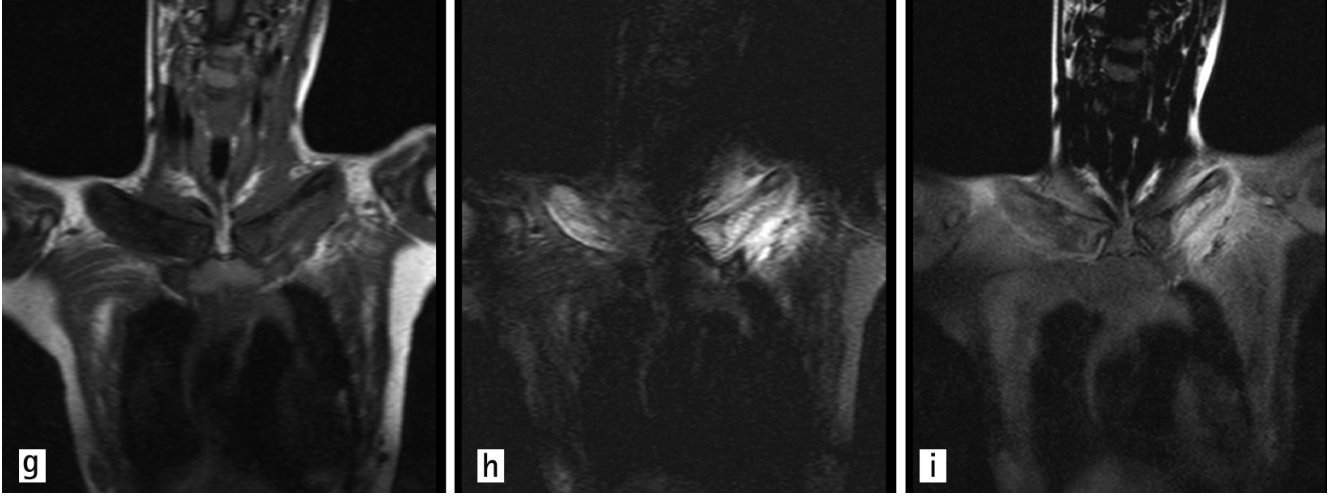
STIR koronal

T1A+C koronal (yağ baskılamalı)

Resim 3. (d, e, f) Klaviküla kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit, 11 y, K hastanın manyetik rezonans görüntülemesinde T1A görüntülerde (d) sağ klaviküla medyalinde ekspansiyon, (e) STIR görüntülerde tanımlanan bu bölgede kemik iliği ödemi ve periost reaksiyonu mevcuttur, (f) T1A+C görüntülerde heterojen kontrastlanma izlenmektedir, yumuşak dokularda sinyal artışı saptanmamıştır

eşlik edebilir. Omurga ve pelvik tutulumda ağrı tek lokal semptom olabilir. Diğer bölgelerin tutulumu nadirdir. Çok sık olmamakla birlikte ateş, kilo kaybı ve letarji gibi sistemik bulgular da olabilir. Semptomların süresi birkaç günden birkaç yıla kadar değişebilir. Semptomların sinsi ve silik olması nedeniyle başlangıç zamanını belirlemek güçtür. Mandell ve ark.'nın (15)

serisindeki çocukların, ilk başvurudan önce 3 gün ile 2 yıl arası semptomatik oldukları bildirilmiştir. KTMO, alevlenme ve remisyon dönemleri ile seyredir. Hastalık, alevlenme döneminde aynı kemik lezyonunu/lezyonları etkileyebileceği gibi yeni bölgeleri de tutabilir (3). Remisyon dönemlerinde persistan hiperostoz dışında, hastalar asemptomatiktir.

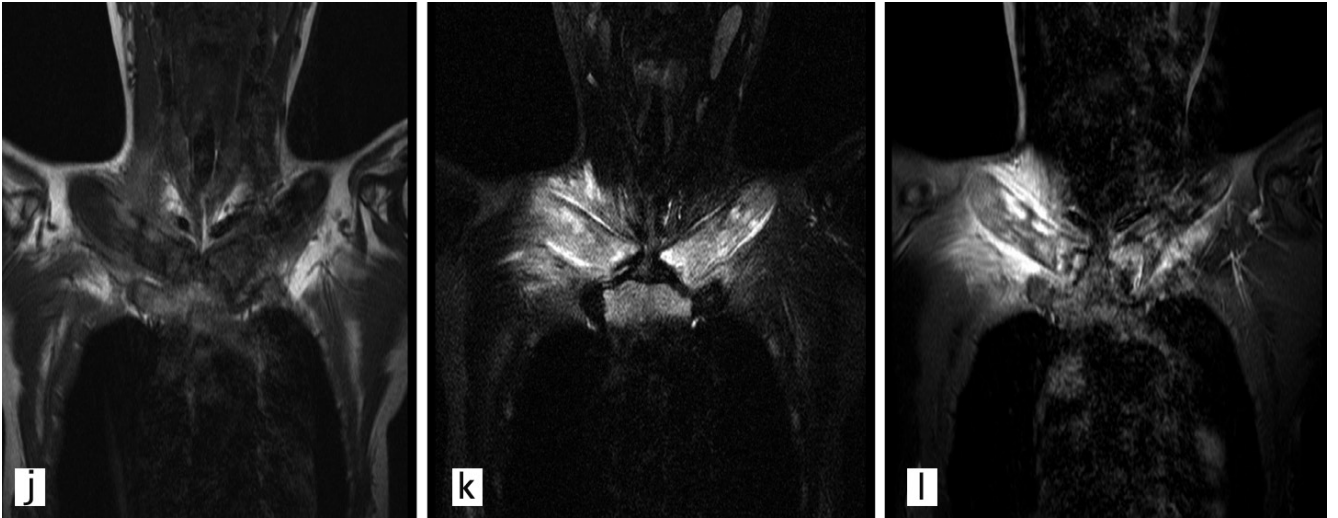


T1A koronal

STIR koronal

T1A+C koronal (yağ baskılamalı)

Resim 3. (g, h, i) Klaviküla kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit, 11y, K hastanın (g, h) takipte üçüncü ayda yapılan manyetik rezonans görüntülemesinde her iki klaviküla medyalinde ekspansiyon ve sol klavikülada medyalden başlayarak laterale dek klavikülanın üst ve alt kenarları boyunca belirgin periost reaksiyonları ve çevre yumuşak dokularda ödem izlenmektedir, sağ klaviküla medyalinde de periostal kalınlaşmaya bağlı görünüm mevcuttur, (i) post kontrast görüntülerde sol klaviküla medyalinde heterojen parlaklaşma ve periost reaksiyonu alanlarında kontrast madde ile parlaklaşmalar izlenmektedir, sağ klaviküla bölgesinde düşük oranda parlaklaşma söz konusudur



T1A koronal

T1A+C koronal (yağ baskılamalı)

T1A+C koronal (yağ baskılamalı)

Resim 3. (j, k, l) Klaviküla kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit, 11y, K hastanın (j, l) takipte 11. ayda yapılan manyetik rezonans görüntülemesinde bilateral klaviküla medyalinde takipte yeni gelişen intramedüller fokal parlaklaşma gösteren alanlar ve solid tipte periost reaksiyonu izlenmiştir, (k, l) post kontrast görüntülerde periost reaksiyonu çevresindeki yumuşak doku planlarında ve intramedüller yerleşimli litik alanlarda kontrast tutulumu ile uyumlu parlaklaşmalar izlenmektedir

Örneğin klaviküla tutulumu olan KTMO hastalarında remisyon döneminde sert, hassas olmayan, persistan şişlik olabilir. KTMO, diğer enflamatuvar (Tablo 1) hastalıklar ile birliktelik gösterir (1,3).

Laboratuvar ve Histopatolojik Bulgular

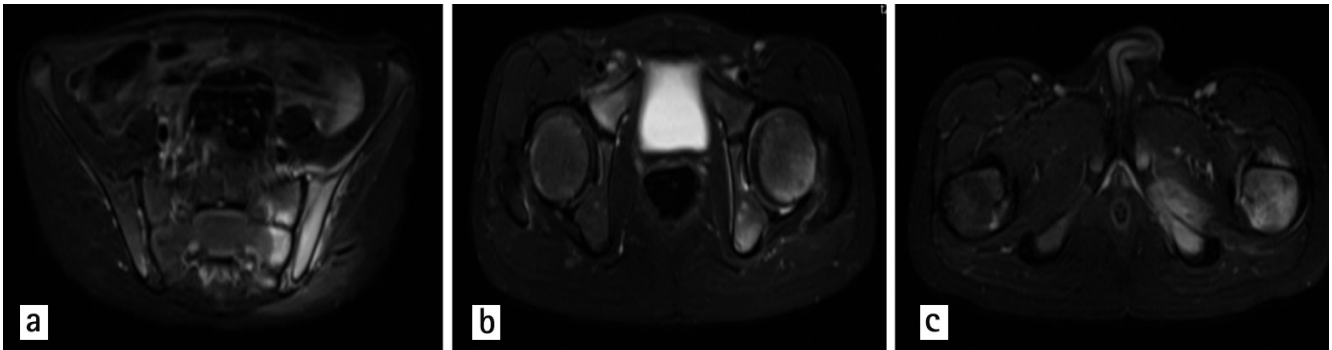
KTMO'nun başvuruındaki laboratuvar bulguları nonspesifiktir. En sık görülen bulgular hafif yükselmiş eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif proteindir. Lökosit sayısı genelde normaldir (1,3). Romatoid faktör, antinükleer antikor ve diğer serolojik testler negatiftir. Alevlenme dönemlerinde artmış immünoglobulin (Ig) A ve IgG bildirilmiştir (3). Kültür örnekleri negatiftir.

Histolojik değerlendirmede KTMO'nun kemik lezyonları granülositik infiltrasyonla birlikte nonspesifik enflamatuvar değişiklikler gösterir. Akut evrede multinükleuslu dev hücreli veya multinükleuslu dev hücreli polimorf nükleer lökosit ve osteoklastik kemik yıkımı hakimdir. Hastalık ilerledikçe lenfositler, plazma hücreleri, nadir granülomlar ile birlikte histiositler ve artmış osteoblastik aktivite görülür (1,3). Histolojik değişiklikler, görece radyolojik görünümle iyi koreledir. Ancak bazı çalışmalarda histolojik bulgular ile hastalığın süresi arasında zayıf korelasyon gösterilmiştir. Aynı lezyonda biyopsi örneği akut, subakut, kronik değişiklikleri gösterebilir (1,3).

Kronik Tekrarlayan Multifokal Osteomyelit Tanısında Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri

KTMO'nun tanısında radyolojik inceleme önemli yere sahiptir. Radyolojik değerlendirme, etkilenen semptomatik bölgelerin direkt radyografisi

ile başlamalıdır. Radyografi, karakteristik, fakat patognomonik olmayan görüntü bulguları ile tübüler kemik lezyonlarının tanısında yardımcı olabilir. Klaviküla, omurga gibi diğer bölgelerin direkt radyografik bulguları tanıda daha az spesifiktir ve KTMO'nun direkt radyografi ile enfeksiyon ve maligniteden ayırımı zordur. Eğer klinik semptomların varlığında, radyografi negatifse, kemik iliği ödemi göstermek için manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile ileri inceleme düşünülmelidir. Klinik bulgular ve görüntüleme yöntemleri ile KTMO düşünüldüğünde bundan sonraki aşamada klinik olarak asemptomatik multifokal lezyonların saptanması ve hastalığın dağılımını göstermek için tüm vücudun değerlendirilmesi önerilir. Tüm vücut değerlendirilmesi geleneksel olarak Tc99m kemik sintigrafisi ile yapılır. Tüm vücut görüntülemesi hastalığın klinik olarak sessiz bölgelerini gösterir ve multifokal natürünü ortaya koyar. Yu ve ark. (16), 7 çocuk hastadan oluşan serilerinde, görüntüleme ile klinik olarak 14 semptomatik bölgeye, 20 ek etkilenmiş bölge göstermiştir. Başka bir hasta serisinde, 14 olgunun 12'si unifokal prezentasyonu ile başvurmuşken, sintigrafisi ile hasta başına ortalama 6 lezyon gösterilmiştir (15). Multifokal kemik lezyonlarının değerlendirilmesi için artan sıklıkta tüm vücut MRG'de kullanılır. MRG'nin sensitivitesi, etkilenen kemikleri, komşu eklemleri ve yumuşak doku tutulumunu göstermede, direkt radyografi ve kemik sintigrafisine kıyasla daha iyidir. MRG kullanımının diğer avantajları, radyasyona maruziyetin ortadan kaldırılması ve kemik iliğine sınırlı lezyonları göstermesidir. Ancak sintigrafiden daha pahalı bir yöntemdir (10,12,17,18). Tüm vücut



Resim 4. Pelvis kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit, 9y, E hasta yaklaşık altı aydır mevcut olan kalça ve sırt ağrısı şikayetleri nedeniyle yapılan manyetik rezonans görüntülemesinde T2A (yağ baskılamalı) aksiyel görüntülerde (a, b, c) sol sakroiliak ekleme çevresinde, sağ asetabulum ön duvarında, sol iskionda, sol femur proksimal metafizinde yoğun kemik iliği ödemi ve sol iskiyon komşuluğunda yumuşak doku planlarında enflamasyona sekonder sinyal artışları izlenmiştir

görüntülemesi ile hastalıktan etkilenen tüm bölgelerin saptanması daha sonraki takip açısından önem taşımaktadır (1,3).

KTMO'nun görüntüleme bulguları özellikle hastalığın erken döneminde nonspesifik olabilir. Enfeksiyöz osteomyeliti ve neoplazik hastalığı dışlamak için mikrobiyolojik ve histopatolojik değerlendirme esastır.

Görüntüleme Bulguları

KTMO'nun görüntüleme bulguları patognomonik değildir ve KTMO tanısını destekler. En sık etkilenen kemikler uzun tübüler kemikler ve klaviküladır. Fakat lezyonlar omurga, pelvis, sakroiliak eklem, kostalar, sternum, skapula, mandibüla, el ve ayaklarda da tanımlanmıştır. Alt ekstemite tutulumunun, üst ekstremiteye göre 3 kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir (1,15). Unilateral ve bilateral hastalıkta en sık tutulan kemik tibia'dır (1,19).

Hastalığın en sık yerleştiği yer metafiz ve metafiz eşdeğerleridir. Mandell ve ark.'nın (15) serisinde tüm lezyonların %75'i bu bölgelerde olduğu bildirilmiştir. KTMO'nun dağılımı, özellikle kemiklerin metafizini ve eşdeğerlerini tutması çocuklarda hematojen osteomyeliti hatırlatır. Ancak KTMO'nun klaviküla tutulumu hematojen osteomyelitte sık görülen bir bulgu değildir.

Hastalığın erken döneminde, direkt radyografide tipik olarak büyüme plakları komşuluğunda metafizde osteolitik lezyonlar izlenir. Zamanla ilerleyici bir skleroz bu tipik litik lezyonların çevresinde oluşur ve böylece kronik lezyonlar hiperostozis ile birlikte baskın olarak sklerotiktir (Resim 1a, 1b). KTMO lezyonları pür osteolitik, sklerotik çevresi ile birlikte osteolitik, mikst litik ve tümüyle sklerotik olabilir. Multipl metafizyel lezyonlar büyüme plağı boyunca uzanarak kendini gösterebilir. Hastalığın sinsi seyri nedeniyle radyografik bulgular klinik semptomların aksine daha uzun bir süreci destekleyebilir. Alevlenme döneminin radyografik bulguları yeni litik destrüksiyon bölgeleri ile birlikte periost reaksiyonunu içerir. Zamanla sklerozis gelişir, progresif hiperostozis ve skleroz ile sonuçlanır.

MRG hem hastalığın yaygınlığı hakkında bilgi verir hem de takibinde yararlıdır.

Hastalığın aktif fazında MRG (Resim 1c, 1d, 1e, 1f, 1g) kemik iliği ödeminin T1 ağırlıklı görüntülerde

hipointens, T2 de ise hiperintens olan tipik bulgularını gösterir (Resim 1c, 1d). MRG, tipik olarak radyografide belirgin olmayan periostit, yumuşak doku enflamasyonu, transfizyel hastalık bulgularını gösterir (1,3). Büyüme deformitesi açısından daha büyük riske sahip hastaların belirlenmesinde transfizyel tutulum prognostik öneme sahiptir. Klinik olarak belirgin olmayan kemik lezyonuna komşu eklem effüzyonu MRG ile gösterilebilir (20).

Altmış altı hasta içeren KTMO serisinde hastaların %30'unda eklem kırırdağı ve subkondral kemik destrüksiyonu, eklem effüzyonu sinoviyal kalınlaşma ile birlikte eklem tutulumu gösterilmiştir (1). MRG küçük sıvı koleksiyonlarını veya histolojik çalışmalar ile de gösterilen nekrotik kemik alanlarını ortaya koyabilir (1). Ancak, eğer sıvı koleksiyonu büyükse veya apse oluştuysa, fistül traktı mevcutsa ya da sekestrum varsa tanı enfeksiyöz osteomyelit lehinedir (17). Özellikle radyografide belirgin skleroz ve hiperostoz görülürken, MRG hastalığın alevlenme dönemlerinde lezyonların takibinde yararlıdır. Yeni aktivite alanları T2 ağırlıklı yağ baskılamalı ve kontrastlı görüntülerde kemik iliği ödemi nedeniyle yüksek sinyal intensitesine sahiptir (Resim 1d, 1e). Lezyonu çevreleyen sklerotik kemik, T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens olarak görülür.

Tübüler Kemikler

Hastalığın en sık (%50) lokalizasyonu tübüler kemiklerde büyüme plağına komşu metafizdir (Resim 2a-d). Daha sonra sırasıyla diyafiz, diyafiz-metafiz bölgesi ve metafiz-epifiz bölgesidir (15). Uzun tübüler kemiklerde tipik bulgu yuvarlak veya büyüme plağına bitişik sütun şeklinde osteolitik metafizyel lezyondur. Bir, iki haftada litik lezyon ince sklerotik zon ile çevrilir (21). Enflamatuvar süreç kortekse ulaştığında uzun tübüler kemiklerde oldukça geniş olabilen periost reaksiyonu gelişir. Periost reaksiyonun miktarı hem hastalığın süresine hem de etkilenen anatomik bölgeye bağlıdır. Fibula, metakarp ve metatars gibi küçük çaplı kemiklerin geniş periost reaksiyonu ve yumuşak doku enflamasyonu olabilirken (Resim 3a-3c), femur gibi büyük çaplı kemiklerde minimal çevresel reaksiyonlu genellikle litik-sklerotik lezyonlar olabilir (Resim 1a, 1b). Küçük çaplı kemiklerde periost reaksiyonunun daha fazla görülmesi, enflamatuvar sürecin medulladan kortekse

daha erken yayılmasına bağlı olduğu düşünülür (22). Tübüler kemiklerde KTMO'da görülen belirgin periost reaksiyonu ve skleroz tümöröz osteomyelit olarak da adlandırılır. Uzun süreli KTMO'da metafizlerdeki kronik enflamasyon metafizyel genişleme ve skleroz ile uzun kemiklerin anormal tübülyasyonuna neden olur (Resim 1a, 1b). Enflamasyon kortekse uzansa da kortikal destrüksiyon varlığı malignensi gibi agresif lezyonu düşündürmelidir ve biyopsi ile ileri inceleme yapılmalıdır (23).

Klaviküla

Tüm KTMO lezyonlarının %30 kadarı klavikülada lokalizedir. Diğer vücut bölümlerinde olduğu gibi klaviküla tutulumu kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Yirmi yaşın altındaki hastalarda klavikülayı etkileyen en sık non-neoplastik süreç KTMO'dur. Ayrıca tüm yaş gruplarında klavikülanın medyal 1/3'ünü etkileyen en sık hastalık KTMO'dur. KTMO'da klaviküla tutulumu sıklıkla lokal şişlik, ağrı veya omuz hareketlerinde sınırlılık ile kendini gösterir. Ayrıca torasik outlet sendromuna da neden olabilir (24,25). Klavikülanın medyal 1/3'ünde sklerotik ekspansiyona neden olan lezyonların ayırıcı tanısında KTMO düşünülmelidir. Bu hastalığın ayırıcı tanıda düşünülmesi, Ewing sarkomu gibi malign durumların yanlış ön tanısı konularak yapılabilecek gereksiz biyopsileri önler (25,26). Klaviküler KTMO özgündür. Klavikülanın hematojen osteomyeliti oldukça nadirdir. Klavikülanın KTMO'su, klavikülanın rekürren hiperostozisi, sternokostoklaviküler hiperostozis, idiopatik kortikal hiperostozis ve klavikülanın kondensing osteiti gibi birkaç farklı isimle refere edilir (26,27). Palmoplantar püstülozis ve akne fulminanslı KTMO hastalarında klaviküla tutulumu prevalansı daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Klaviküler hastalık tipik olarak klavikülanın medyal kısmında "soğan zarı" görünümü olan periost reaksiyonu ile çevrilmiş bir litik medüller süreç ile kendini belli eder. Remisyonda lezyon progresif sklerozis ile iyileşir. Her alevlenmede hastalık laterale doğru genişleme eğiliminde olmakla birlikte klavikülanın en lateral kısmı etkilenmemiş olarak korunur (1).

Çocuklarda KTMO, sternoklaviküler eklem tutmaksızın klaviküla medyal kısmının progresif hiperostozu ve sklerozu ile karakterizedir (Resim 3a-3c). Bu KTMO tutulumu erişkinlerdeki klaviküler

tutuluma zıttır. Erişkinlerde sternoklaviküler eklem de tutulur. Yine erişkinlerde tarif edilen ligament osifikasyonu çocuklarda bildirilmemiştir.

Klavikülanın radyografik değerlendirilmesi üst üste binen yapılardan dolayı sınırlı olabilir.

Bilgisayarlı tomografi (BT), skleroz ve hiperostozla çevrili litik alanları ile hastalığın boyutunu gösterebilir (Resim 3b, 3c).

MRG periost reaksiyonu ile çevrelenmiş kemik iliği ödemi gösterebilir. Çevre yumuşak dokulara ve kaslara uzanmış enflamatuvar değişiklikler de görülebilir (Resim 3d, 3e, 3f, 3g, 3h, 3i, 3j, 3k, 3l). Bu değişiklikler Ewing sarkomu, lenfoma veya histiositoz gibi bir agresif süreç görüntüsü verebilir (24). Artan skleroz ve hiperostoz, T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde belirgin hipointens olarak görülür (Resim 3d, 3e, 3f, 3g, 3h, 3i, 3j, 3k). Hiperostotik klavikülada yeni aktivite alanları T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens lezyonlar (Resim 3e, 3h, 3k) olarak saptanır. Ancak radyografide süperpozisyon ve hiperostozis nedeniyle yeni lezyonların değerlendirilmesi sınırlıdır.

Uzun kemiklerin metafizyel lezyonları tam iyileşebilirken, sklerotik-hiperostotik klaviküler lezyonlar (Resim 3j, 3k) birkaç yıl kalabilir ve torasik outlet sendromuna neden olabilir (1).

Omurga

Omurga tutulumu uzun tübüler kemiklere kıyasla daha az görülür. Otuz beş KTMO olgusunda 157 lezyonun derlemesinde, lezyonlarının sadece %3'ü vertebra korpuslarında olduğu rapor edilmiştir (28). Ancak vertebral korpusu tutan KTMO patolojik fraktür ile komplike olan en sık yerdir. KTMO tanısı düşünülen hastada, omurga tutulumu tesadüfi olarak radyolojik incelemede saptanabileceği gibi ilk tutulan bölge de olabilir. Omurga tutulumunda semptomlar sırt ağrısı, skolyoz veya kifoz ve daha nadiren kord kompresyonunu içerir (29). Radyolojik incelemelerde parsiyel ya da komplet vertebral korpus yükseklik kaybı izlenir. Vertebra korpuslarında, skleroz ile çevrili litik lezyon veya pür sklerotik lezyon görülebilir. Bu lezyonlar pedinküle uzanabilir. Torasik omurga hastalıktan en sık etkilenen bölgedir. Bunu lomber omurga izler. Servikal vertebralar ve sakrum daha az etkilenir. MRG vertebral kemik iliğindeki değişen sinyal intensitesini ve vertebra korpuslarındaki parsiyel ya da komplet yükseklik kayıplarını gösterir. Komşu intervertebral diskte

yükseklik kaybı ve sinyal intensitesinde değişme görülür. Ancak literatürde bildirilmiş hiçbir olguda hastalığın intervertebral disk aralığına uzanımı bildirilmemiştir. Bu özellik KTMO'yu enfeksiyöz osteomyelitten ayırır (30). Vertebra korpuslarında çökmesi olan olgularda subkondral fraktür benzeri hat rapor edilmiştir. Ancak bu bulgunun KTMO tanısı için spesifik olduğuna dair bir bilgi yoktur. MRG sıklıkla hastalığın klinik, radyografik ve sintigrafik olarak sessiz olan ek omurga tutulumunu gösterir. İlk tanımlandığı 1989 yılından bu yana, KTMO'ya sekonder birkaç vertebra plana olgusu rapor edilmiştir (16,17). Eozinofilik granülom nedeniyle oluşan vertebra plananın aksine, KTMO'da vertebra korpus yüksekliklerinde düzelme görülmez (16).

Pelvis

KTMO'nun pelvis tutulumu daha nadirdir. Pelviste tutulan bölgeler iskiopubik sinkondrozis ve sakroiliak eklemler gibi metafiz eşdeğerleridir. Bu bölgeler hematojen osteomyelit durumunda da etkilenir. Çevreleyen periosteal reaksiyon ve skleroz ile birlikte osteolizi BT açıkça gösterirken, radyografide bulgular belirsizdir. MRG eşlik eden yumuşak doku enflamasyonu ile birlikte aktif lezyondaki ödemi ve çevresindeki periostiti gösterir (Resim 4a-4c). Pelvik sinkondrozun KTMO tutulumu sekel bırakmadan iyileşir (31). Pelvik hastalık iliak kanatlarda olduğu gibi kemiklerin sklerozu ile kendini gösterebilir. KTMO hastalarında tek taraflı sakroiliitle birlikte spondiloartropati gelişme riski artmıştır. Bu nedenle pelvis değerlendirilirken sakroiliak eklemler dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir (32).

Mandibüla

KTMO olgularının %5'inde mandibüla tutulumu görülür (1). Mandibüler KTMO, mandibülanın diffüz sklerozan osteomyeliti olarak da refere edilir (33-35). Tipik olarak kronik mandibüler ağrı ile kendini gösterir ve çene şişliği eşlik edebilir. Mandibüler hastalık izole olabileceği gibi diğer bölgelerin tutulumuna eşlik edebilir. Mandibülanın diffüz sklerozan osteomyeliti olan 12 erişkin olgunun derlemesinde hastaların %50'sinde ön göğüs duvarı ve omurga gibi bölgelerde tutulum saptanmıştır (34). Mandibüler tutulum, maksilla ve zigoma gibi diğer fasiyal kemiklerin tutulumu ile birlikte görülebilir (19). Mandibüler

KTMO'nun radyolojik bulguları diğer bölgelerin bulguları ile benzerdir. Başlangıç evresinde litik sürece skleroz da eşlik edebilir. Kesitsel görüntülerde apse oluşumunun eşlik etmediği yumuşak doku enflamasyonu görülür. Mandibüler hastalık ilerledikçe artan skleroz ve hiperostoz görülür. Mandibülada progresif genişleme olur. Biyopsi, kültür negatif kronik osteomyeliti açığa çıkarır. Ağız cerrahları tarafından bu antitenin bilinmesi gereksiz antibiyotik tedavisinin ve multipl invaziv girişimlerin önlenmesi açısından önem taşır.

El ve Ayak

KTMO ayak kemiklerinde el kemiklerine kıyasla daha sık görülür. Metafiz eşdeğerleri olan kalkaneus ve talus gibi tarsal kemikler ve metatarslar ve falanksları içeren kısa tübüler kemikler etkilenir. Kısa tübüler kemikler tipik olarak sklerozis ile çevrili litik lezyon gösterir. Lezyona periost reaksiyonu ve yumuşak doku enflamasyonu eşlik eder. KTMO'nun metatars ve falanks tutulumu erken fizyel kapanmaya sebep olur (22).

Tanı

Tanısal yaklaşım için algoritma Şekil 1'de verilmiştir (12). KTMO bir dışlama tanısıdır. Genellikle kullanılan tanı kriterleri aşağıda sıralanmıştır (1,3,12,22,36,37):

- Klinik veya radyolojik olarak multifokal kemik lezyonlarının tanımlanması,
- En az altı ay süren alevlenme ve remisyon dönemlerinin olması,
- Klaviküla gibi enfeksiyöz osteomyelit için atipik bölgelerin tutulması,
- Subakut veya kronik osteomyeliti telkin eden radyografik görünüm,
- Sekestrum, apse ve fistül olmaması,
- Subakut veya kronik osteomyelit ile uyumlu nonspesifik laboratuvar ve histopatoloji bulgularının varlığı,
- Etken organizma üretilmemesi,
- Palmoplantar püstülozis gibi deri bulguları ile birliktelik,
- En az bir ay süreyle kullanılan antibiyotik tedavisine yanıt alınmaması,
- Nonsteroid antienflamatuvar ilaç tedavisine yanıt alınması,
- Başka bir tanı bulunamaması.

Ayırıcı Tanı

KTMO'nun ayırıcı tanısı akut, subakut ve kronik enfeksiyöz osteomyelit, kan hastalıkları, fibröz displazi, histiyositozis, Ewing sarkomu gibi kemik tümörlerini içerir (1,12). KTMO'nun tipik görüntüleme bulguları patognomonik değildir. Doğru tanının konmasına yardımcı olur. KTMO'yu enfeksiyöz osteomyelit ve tümörlerden ayıran klinik ve radyografik bulgular aşağıda sıralanmıştır:

- KTMO hastalarında uzamış klinik süreç mevcuttur.
- Çoğu hasta tekrarlayan ataklar arasında sağlıklıdır.

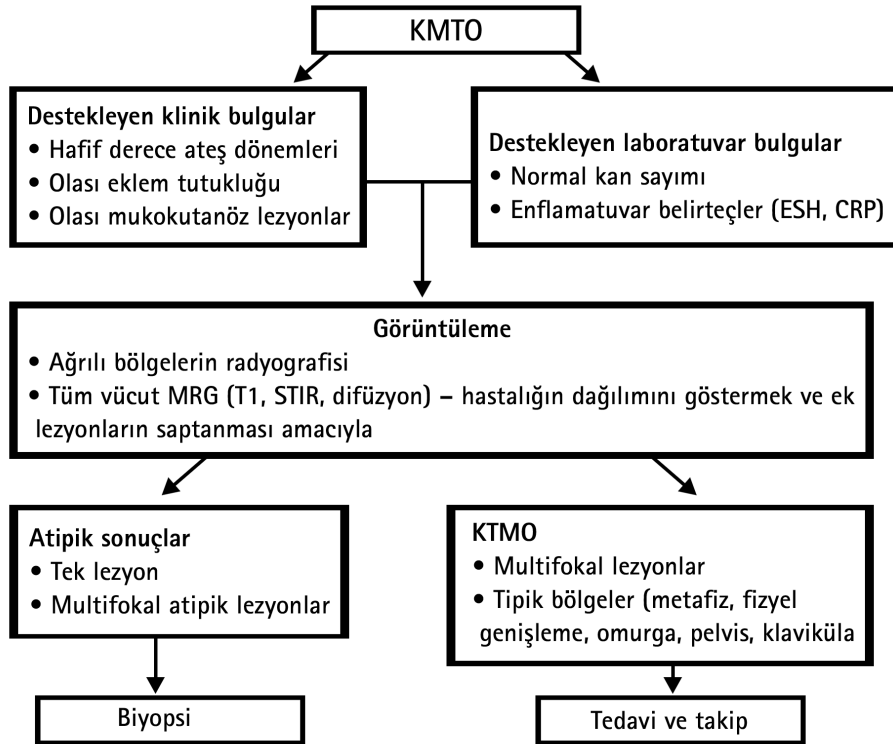
Enfeksiyöz osteomyelitle karşılaştırıldığında, KTMO bilateral ve simetrik özellik gösterir. Sıklıkla multifokaldir. Enfeksiyöz osteomyelitin klavikula tutulumu nadirdir.

- Radyografide KTMO'da multifokal osteolize eşlik eden skleroz ve hiperostozis görülür.
- KTMO'da apse formasyonu, fistül ve sekestrum oluşumu yoktur.
- KTMO'da antibiyotiklere yanıt yoktur.

- KTMO'ya komorbid enflamatuvar hastalıklar (psoriasis, palmoplantar püstülozis, enflamatuvar barsak hastalıkları) eşlik eder.
- KTMO'nun görüntüleme bulguları nonspesifik olabildiği için özellikle hastalığın erken döneminde tanıyı koyabilmek için kemik lezyonlarına biyopsi yapılması ve lezyonlardan kültür alınması gereklidir.

Tedavi

KTMO'nun tedavisi büyük ölçüde empiriktir. Steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar tedavide ilk sırada seçilecek ilaçlar olup, %80 oranında cevap alındığı rapor edilmiştir (3,7,24). Antibiyotiklerin azitromisin dışında etkili olmadığı görülmüştür. Azitromisin ile yapılan bir çalışmada, 13 hastanın yedisinde düzelme sağlanmıştır (38). Bu, azitromisinin antimikrobiyal etkisi yanında antiflojistik etkisi ile açıklanmıştır. Kortikosteroidler, bifosfonatlar, sulfasalazin, metotreksat, kolşisin, tümör nekrozis faktör (TNF) inhibitörü, İL-1 reseptör antagonisti, interferon gamma veya alfa tedavide kullanılan diğer ilaçlardır.



Şekil 1. Kronik tekrarlayan multifokal osteomyelitte tanısalla yaklaşım algoritması (12)

KTMO: Kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

Bifosfonatlardan pamidronat tedavisi verilen yaklaşık 50 KTMO olgusu literatürde rapor edilmiştir. Tedavi aylık veya 3 ayda bir uygulanmış ve %80 oranında düzelme sağlandığı bildirilmiştir. Günler içinde ağrının gerilediği, MRG bulguların ortalama 6 ayda (2-12 ay) düzeldiği rapor edilmiştir (3,7,39). TNF inhibitörü tedavisi ile %65 oranında düzelme sağlandığı rapor edilmiştir (7). KTMO tedavisinde cerrahi yaygın değildir (3,19).

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Betül Sözeri, Konsept: İlhan Hekimsoy, Mehmet Argın, Betül Sözeri, Dizayn: İlhan Hekimsoy, Mehmet Argın, Veri Toplama veya İşleme: İlhan Hekimsoy, Mehmet Argın, Betül Sözeri, Analiz veya Yorumlama: İlhan Hekimsoy, Mehmet Argın, Literatür Arama: İlhan Hekimsoy, Yazan: İlhan Hekimsoy.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Khanna G, Sato TS, Ferguson P. Imaging of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Radiographics* 2009;29:1159-77.
2. El-Shanti HI, Ferguson PJ. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a concise review and genetic update. *Clin Orthop Relat Res* 2007;462:11-9.
3. Jurik AG. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Semin Musculoskelet Radiol* 2004;8:243-53.
4. Giedion A, Holthusen W, Masel LF, Vischer D. Subacute and chronic "symmetrical" osteomyelitis. *Ann Radiol (Paris)* 1972;15:329-42.
5. Probst FP, Björkstén B, Gustavson KH. Radiological aspect of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Ann Radiol (Paris)* 1978;21:115-25.
6. Girschick HJ, Raab P, Surbaum S, Trusen A, Kirschner S, Schneider P, et al. Chronic non-bacterial osteomyelitis in children. *Ann Rheum Dis* 2005;64:279-85.
7. Ferguson PJ, Sandu M. Current understanding of the pathogenesis and management of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14:130-41.
8. Havıtcıoğlu H, Kıter E. Kronik rekürrent multifokal osteomyelit. *Acta Orthop Traumatol Turc* 1998;32:248-52.
9. Yüksel HY, Yılmaz S, Gürbüz M. Kronik tekrarlayan multifokal osteomyelitile görülen normofosfatemik tip tümör kalsinozis. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2011;45:124-9.
10. von Kalle T, Heim N, Hospach T, Langendörfer M, Winkler P, Stuber T. Typical patterns of bone involvement in whole-body MRI of patients with chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Rofo* 2013;185:655-61.
11. 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.
12. Falip C, Alison M, Boutry N, Job-Deslandre C, Cotten A, Azoulay R, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO): a longitudinal case series review. *Pediatr Radiol* 2013;43:355-75.
13. Marino C, McDonald E, Megna D, Brennessel D, Reddy KS, Jain PC. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in adult women. *N Y State J Med* 1992;92:360-2.
14. Golla A, Jansson A, Ramser J, Hellebrand H, Zahn R, Meitinger T, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO): evidence for a susceptibility gene located on chromosome 18q21.3-18q22. *Eur J Hum Genet* 2002;10:217-21.
15. Mandell GA, Contreras SJ, Conard K, Harcke HT, Maas KW. Bone scintigraphy in the detection of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Nucl Med* 1998;39:1778-83.
16. Yu L, Kasser JR, O'Rourke E, Kozakewich H. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. Association with vertebra plana. *J Bone Joint Surg Am* 1989;71:105-12.
17. Jurik AG, Egund N. MRI in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Skeletal Radiol* 1997;26:230-8.
18. Fritz J, Tzaribatchev N, Claussen CD, Carrino JA, Horger MS. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: comparison of whole-body MR imaging with radiography and correlation with clinical and laboratory data. *Radiology* 2009;252:842-51.
19. Huber AM, Lam PY, Duffy CM, Yeung RS, Ditchfield M, Laxer D, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: clinical outcomes after more than five years of follow-up. *J Pediatr* 2002;141:198-203.
20. Jansson A, Renner ED, Ramser J, Mayer A, Haban M, Meindl A, et al. Classification of non-bacterial osteitis: retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:154-60.
21. Mortensson W, Edeburn G, Fries M, Nilsson R. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children. A roentgenologic and scintigraphic investigation. *Acta Radiol* 1988;29:565-70.
22. Manson D, Wilmot DM, King S, Laxer RM. Physeal involvement in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Pediatr Radiol* 1989;20:76-9.
23. Sato TS, Ferguson PJ, Khanna G. Primary multifocal osseous lymphoma in a child. *Pediatr Radiol* 2008;38:1338-41.
24. Girschick HJ, Krauspe R, Tschammler A, Huppertz HI. Chronic recurrent osteomyelitis with clavicular involvement in children: diagnostic value of different imaging techniques and therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Pediatr* 1998;157:28-33.
25. Suresh S, Saifuddin A. Unveiling the 'unique bone': a study of the distribution of focal clavicular lesions. *Skeletal Radiol* 2008;37:749-56.
26. Appell RG, Oppermann HC, Becker W, Kratzat R, Brandeis WE, et al. Condensing osteitis of the clavicle in childhood: a rare sclerotic bone lesion. Review of literature and report of seven patients. *Pediatr Radiol* 1983;13:301-6.
27. Azouz EM, Jurik AG, Bernard C. Sternocostoclavicular hyperostosis in children: a report of eight cases. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:461-6.

28. Jurriaans E, Singh NP, Finlay K, Friedman L. Imaging of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Radiol Clin North Am* 2001;39:305-27.
29. Baulot E, Bouillien D, Giroux EA, Grammont PM. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis causing spinal cord compression. *Eur Spine J* 1998;7:340-3.
30. Martin JC, Desoysa R, O'Sullivan MM, Silverstone E, Williams H. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: spinal involvement and radiological appearances. *Br J Rheumatol* 1996;35:1019-21.
31. Jurik AG, Helmig O, Ternowitz T, Moller BN. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a followup study. *J Pediatr Orthop* 1988;8:49-58.
32. Vittecoq O, Said LA, Michot C, Mejjad O, Thomine JM, Mitrofanoff P, et al. Evolution of chronic recurrent multifocal osteitis toward spondylarthropathy over the long term. *Arthritis Rheum* 2000;43:109-19.
33. Kahn MF, Hayem F, Hayem G, Grossin M. Is diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible part of the synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome? Analysis of seven cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;78:594-8.
34. Swei Y, Taguchi A, Tanimoto K. Diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible: its characteristics and possible relationship to synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome. *J Oral Maxillofac Surg* 1996;54:1194-9.
35. van Merkesteyn JP, Groot RH, Bras J, McCarroll RS, Bakker DJ. Diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible: a new concept of its etiology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;70:414-9.
36. King SM, Laxer RM, Manson D, Gold R. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a noninfectious inflammatory process. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:907-11.
37. Deogaonkar K, Ghandour A, Jones A, Ahuja S, Lyons K. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis presenting as acute scoliosis: a case report and review of literature. *Eur Spine J* 2008;17 (Suppl 2):S248-52.
38. Schilling F, Wagner AD. Azithromycin: an anti-inflammatory effect in chronic recurrent multifocal osteomyelitis? A preliminary report]. *Z Rheumatol* 2000;59:352-3.
39. Miettinen PM, Wei X, Kaura D, Reslan WA, Aguirre AN, Kellner JD. 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.