

Primární sklerotizující osteomyelitida Garré u dospívajícího dítěte

MUDr. Michaela Galková¹, MUDr. Jan Pavlíček, Ph.D.^{1,2}, MUDr. Richard Kašpárek, Ph.D.^{2,3},
MUDr. Tomáš Pískovský, Ph.D.^{1,2}, MUDr. Martina Pavlíková⁴, doc. MUDr. Michal Hladík, Ph.D.^{1,2}

¹Klinika dětského lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava

²Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

³Oddělení ortopedické, Fakultní nemocnice Ostrava

⁴Ústav radiodiagnostický, Fakultní nemocnice Ostrava

Primární sklerotizující osteomyelitida Garré je vzácné chronické nehnisavé zánětlivé onemocnění. Primárně postihuje mladé dospělé, převážně mužského pohlaví. Charakteristické jsou intermitentní bolesti postižené kosti, mírná elevace zánětlivých parametrů. Nedochází k vývoji celkového septického stavu. Často je postižena mandibulární oblast, kdy je zdrojem zánětu kariézní chrup, nebo dlouhé kosti, nejčastěji tibia nebo femur. Diagnostika tohoto onemocnění se opírá zejména o zobrazovací metody (RTG, magnetická rezonance a scintigrafie skeletu). Zásadní je provedení biopsie z postižené oblasti a vyloučení maligního procesu. Léčba je zpočátku konzervativní, kombinací analgetik a antibiotik, při protrahovaném a komplikovaném průběhu je možná léčba chirurgická.

Klíčová slova: femur, chronický, osteomyelitida, sklerotizující.

Primary sclerosing osteomyelitis Garré in an adolescent child

Primary sclerosing osteomyelitis Garré is a rare chronic non-purulent inflammatory disease. It primarily affects young adults, mostly males. Characteristic are the intermittent pain in the affected bone, mild elevation of inflammatory parameters. There is no development of the overall septic condition. The mandibular area is often affected, where the origin of inflammation is carious teeth, or the disease affects the long bones, the tibia or femur. Diagnosis of this disease is based mainly on imaging methods (X-ray, magnetic resonance, and skeletal scintigraphy). It is essential to perform a biopsy from the affected area and exclude the malignant process. Treatment is initially conservative, a combination of analgesics and antibiotics, with prolonged and complicated course, surgical treatment is possible.

Key words: femur, chronic, osteomyelitis, sclerosing.

Úvod

Primární sklerotizující osteomyelitidu popsal v roce 1893 švýcarský chirurg a bakteriolog Carl Alois Philipp Garré jako formu chronické osteomyelitidy s proliferativní periostitidou (1). Jde o vzácné zánětlivé nehnisavé onemocnění chronického typu, které primárně postihuje děti a mladé dospělé (2). Tato nemoc je nejčastěji způsobena fokální odontogenní infekcí, zánět se šíří z kariézního chrupu do

mandibulární oblasti. Popsány jsou případy s lokalizací zánětlivého ložiska v metafýzách a diafýzách dlouhých kostí, převážně tibie. Pro nemoc je charakteristický plíživý začátek bolesti, která je lokalizovaná, epizodická, neprogredující a může perzistovat i několik měsíců. Bolesti jsou většinou pozátěžové, mezi intervaly bolestí mohou být pacienti zcela asymptomatictí (3). U pacienta chybí celkový septický stav, laboratorně je možná

mírná elevace zánětlivých parametrů (CRP, sedimentace). V diagnostice primární sklerotizující osteomyelitidy je metodou volby nativní RTG vyšetření. Typickým znakem v metafýzární a epifyzární lokalizaci je obliterace kostní dřeně, zvýšená kostní denzita a projasnění se sklerotickým lemem (4). Pro diferenciální diagnostiku je zásadní odlišení zánětlivého onemocnění od maligního procesu. Histologicky jde o chronickou nespecifickou osteomyelitu

du s negativní hemokultivací i kultivací vzorku tkáně.

Toto onemocnění je zrádné svojí vzácností a prolongovaným průběhem. V terapii je nejúčinnější kombinace antibiotické a chirurgické léčby.

Autoři představují kazuistiku tohoto onemocnění u dospívajícího pacienta, kterému bylo prokázáno zánětlivé ložisko v dlouhé kosti – levém femuru. Diagnostika tohoto onemocnění byla vzhledem k její vzácnosti obtížná a vyžadovala interdisciplinární spolupráci pediatrů, onkologů, ortopedů, radiologů a lékařů nukleární medicíny.

Kazuistika

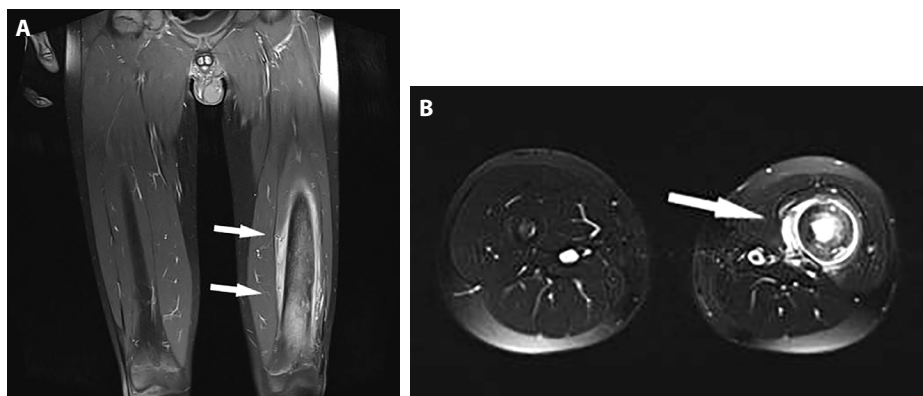
Desetiletý chlapec byl odeslán k revmatologickému vyšetření na Kliniku dětského lékařství Fakultní nemocnice Ostrava (KDL FNO) pro tři roky trvající bolesti levého kolene. Bolesti byly měnlivé intenzity, v akutní fázi byly denní i noční. Pacient užíval nesteroidní antiflogistika, která měla pouze přechodný efekt. Potíže se objevovaly bez vazby na zátěž, v době bolestí se stav projevoval kulháním. Při prvním vyšetření byl nález na nosných i drobných kloubech bez známek zánětu, bez výpotků. Všechny klouby byly volné a plně pohyblivé s parciální hyperexkurzibilitou, obě dolní končetiny byly identické délky. Vstupní zánětlivé parametry se pohybovaly v hraničních hodnotách (CRP 7,5 a 10,8 mg/l; sedimentace 17/44 a 28/60). Sérologicky byla vyloučena borreliová i chlamydiová infekce. Z pohledu revmatologie nebyla identifikována žádná patologická autoprotilátka, pacient je HLA B27 negativní, revmatologická diagnóza byla málo pravděpodobná. Pro mírně pozitivní ASLO (509 kU/l) byly zvažovány reaktivní bolesti při streptokokové infekci. Zvažovali jsme podíl přetížení při známkách parciální hyperexkurzibility a nedostatku vitamínu D (29 mmol/l). Pro recidivující bolesti byl pacient opakovaně hospitalizován. Postupně byla vyloučena celiakie, idiopatické střevní záněty, tuberkulóza. Vyšetřeny byly možné infekční fokusy, včetně odontogenní infekce, všechny s negativním výsledkem.

Při první hospitalizaci RTG vyšetření zachytilo sklerotické zahuštění s rozšířenou kortikalis a periostální reakcí střední a distální diáfýzy levého femuru (obr. 1a, b). Následně bylo in-

Obr. 1. RTG: patologie střední a distální třetiny levého femuru, rozšíření kortikalis, sklerotické zahuštění, periostální reakce (šipky); a) předozadní, b) boční snímek



Obr. 2. Magnetická rezonance: postižení levého femuru (šipky), zesílení kortikalis a periostu, výraznější cévní zmnožení v arteriálním sytění, redukce dřevové dutiny, bez jasného maligního procesu, prosáknutí okolních svalů; a) předozadní, b) příčný sken



dikováno vyšetření levého kolenního kloubu a stehna magnetickou rezonancí (MR) včetně MR angiografie. Vyšetření identifikovalo aktivaci červené kostní dřeně v distální diáfýze femuru, nález radiolog zhodnotil jako hyperplazii kostní dřeně. Kortikalis a periost byly zesílené, bez expanze do okolních měkkých tkání, v oblasti periostu se zobrazovalo zmnožené cévní zásobení (obr. 2a, b). V diferenciální diagnostice byla zvažována chronická zánětlivá přestavba – chronická osteomyelitida, nebo povrchový maligní proces v distálním femuru vlevo.

Vzhledem k diagnostickým nejasnostem byl pacient indikován k provedení kostní biopsie, s cílem vyloučení kostní malignity. Otevřená biopsie z postižené části femuru byla provedena na ve Fakultní nemocnici u svatě Anny v Brně. Histologie popisuje reaktivní

přestavbové změny kosti s mírným chronickým zánětem a fibroblastickou proliferací. Nádorová infiltrace ani kulturačnické bakteriální agens nebylo prokázáno. Nádorové markery a CT plic byly negativní.

Při hospitalizacích byly zánětlivé parametry vždy mírně elevované (maximální CRP 71 mg/l), pacient byl opakovaně přeléčen antibiotiky. Léčba Dalacinem trvala opakovaně 4 týdny, převážně v perorální formě, při jedné hospitalizaci byl podáván 2 týdny i intravenózně. Při léčbě vždy došlo k poklesu CRP až k normálním hodnotám. Pacient byl trvale afebrilní, hemokultury kulturačnické negativní. V diagnostice jsme pokračovali scintigrafií skeletu a SPECTem. Kromě zvýšené kumulace radiofarmaka v oblasti solitárního ložiska v bioptovaném místě levého femuru se neprokázala žádná jiná ložiska patologického

vychytávání (obr. 3a, b). Opakované kontrolní MR femuru s časovým rozestupem několik měsíců byly se stacionárním nálezem, bez progresu, okolní tkáň trvale bez infiltrace.

S ročním odstupem proběhla kontrolní scintigrafie skeletu. Vyšetření potvrdilo nález osteolytických ložisek v distálním levém femuru s redukcí dřevěné dutiny. Jiná zánětlivá ložiska v těle nebyla popsána. Laboratorně patrná elevace markerů kostního metabolismu (C-terminální oktapeptid jako marker degradace kolagenu a současná elevace osteokalcinu) svědčila pro kostní novotvorbu.

Po souhrnu všech vyšetření a při interdisciplinární spolupráci pediatrů, onkologů, ortopedů, radiologů a nukleární medicíny byla na základě klinických projevů, typických RTG rysů a po jasném vyloučení maligního procesu stanovena diagnóza primární sklerotizující osteomyelitidy Garré. Diagnostika byla zdlouhavá, od prvních potíží pacienta až po stanovení diagnózy uběhlo 8 let. Pacient je dále v ortopedickém sledování, nyní je ve stabilizovaném stavu, bez klinických potíží. Délky dolních končetin jsou identické, funkce postižené končetiny je zachována bez omezení pohybu nosných kloubů. Chirurgická intervence zatím nebyla indikována.

Diskuze

Primární sklerotizující osteomyelitida Garré je vzácný typ chronické osteomyelitidy s charakteristickou periostální reakcí a kostní přestavbou (3). Postiženy jsou zejména děti

a mladí dospělí. Průměrný věk pacientů s primární osteomyelitidou Garré je 13 let, predispozici k tomuto onemocnění mají muži (5). V kazuistice je prezentován pacient mužského pohlaví, kterému začaly klinické potíže bolestí levé dolní končetiny v 7 letech a sledováno a došetřováno bylo izolované ložisko zánětu v distální diafýze levého femuru a finální diagnóza osteomyelitidy Garré byla stanovena až v jeho 15 letech.

V souladu s popisovanými případy byl i u našeho pacienta průběh plíživý s charakteristickými bolestmi postižené kosti. Jako u jiných pacientů byly tyto bolesti epizodické, dlouhodobě perzistující, ale neprogredující, mezi intervaly bolestí byl pacient zcela asymptomatický. Na rozdíl od jiných kazuistik neměl pacient vazbu bolestí na zátěž (3). U osteomyelitidy Garré dochází typicky k elevaci zánětlivých parametrů (CRP, sedimentace), chybí však celkový septický stav pacienta. U našeho pacienta při akutním zhoršení bolestí došlo k elevaci CRP maximálně na 71 mg/l, současně byl elevován i IL-6 a prokalcitonin. Hemokultury a tkáňové kultury jsou obvykle negativní, stejně tak i u našeho pacienta. Popsány ale byly i případy, kdy byla zjištěna kultivační pozitivita vyšetřovaných materiálů a byla potvrzena anaerobní bakterie *Propionibacterium acnes*, nebo plísně *Actinomyces naeslundii/israelii* (6, 7, 8).

Přesná etiologie tohoto onemocnění nebyla jasně zjištěna, může jít o vliv autoimunitních procesů či genetických faktorů, nebo

jejich kombinace (4, 9). Při revmatologickém vyšetření našeho pacienta nebyla identifikována žádná patologická autoprotilátka, HLA B27 pozitivita byla vyloučena. Vyloučili jsme možné infekční fokusy, včetně odontogenní infekce.

Diagnostika této nemoci se opírá o zobrazovací metody. Základem je RTG snímek, typickým znakem je obliterace dutiny kostní dřevě, zvýšená kostní denzita a periostální reakce (4). U našeho pacienta se na RTG a MR prokázaly typické známky pro toto onemocnění. Podstatné bylo vyloučení expanze a histologické zhodnocení. Nutné je odlišení benigní osteoidního osteomu, osteoblastomu, maligních změn, zejména Ewingova sarkomu (2). V našem případě otevřená biopsie neprokázala nádorovou infiltraci nebo kultivačně bakteriální agens.

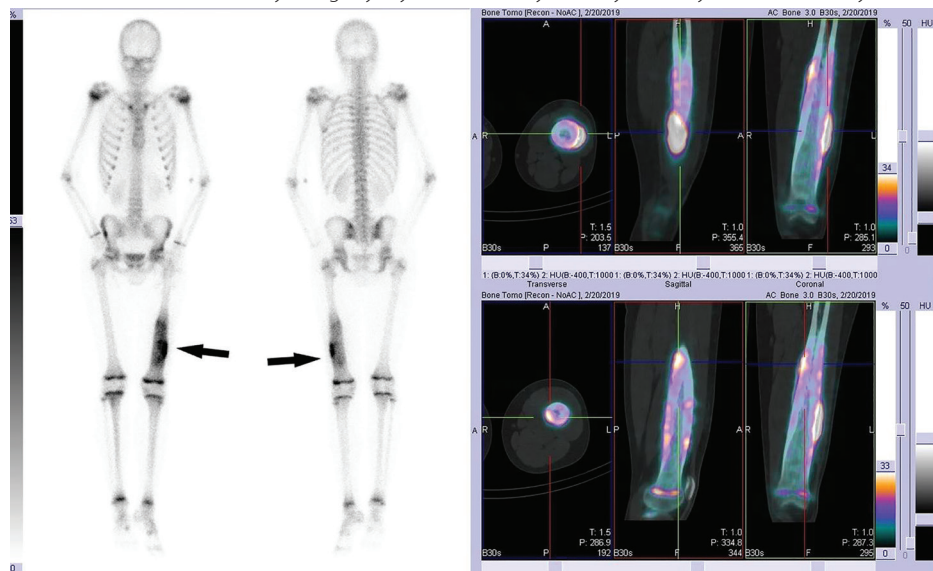
Postižení kostí u této choroby může být i multifokální (6). Pacient byl dvakrát vyšetřen celotělovou scintigrafií skeletu a vyšetřením SPECT. Jiná patologická aktivita vyjma vyšetřovaného levého femuru, nebyla prokázána.

Základem konzervativní léčby jsou antiflogistika a analgetika. U našeho pacienta byl ibuprofen s uspokojivým efektem, medikace opiáty nebyla nutná. Nesteroidní antiflogistika mohou být ve zvláštních případech nahrazena a krátkou perorální léčbou kortikoidy.

Zahraniční publikace udávají i léčbu bisfosfonáty, nebo inhibitory TNF- α (10). Dalším krokem je antibiotická terapie. Dle publikovaných případů byli pacienti léčeni ceftriaxonem intravenózně, nebo oxacilinem s následnou léčbou cephalexinem perorálně od 3 týdnů do 6 měsíců (3, 10). U těchto případů ale došlo k brzké recidivě potíží s nutností další chirurgické léčby. Náš pacient byl opakovaně, celkem 3x, přeléčen stejnými antibiotiky – klindamycinem v rozestupu 5 měsíců. Léčba trvala 4 týdny, převážně v perorální formě, během jedné hospitalizace byl klindamycin podáván 2 týdny i intravenózně. Antibiotická terapie se jevila odpovídající, vždy došlo k poklesu CRP a k ústupu potíží.

Pokud je konzervativní terapie bez efektu, je možno použít chirurgický přístup. U postižení dlouhých kostí je nejefektivnější a nejúspěšnější formou chirurgické intramedulární hřebování. Svědčí o tom dlouhodobé bezpříznakové období u pacientů, u kterých selhala veškerá předcházející léčba. Tato metoda

Obr. 3. Scintigrafie: patologicky zvýšená osteoblastická aktivita (šipky) v oblasti solitární nehomogenního ložiska v levém femuru. Fyziologicky zvýšená aktivita symetricky v růstových zónách dlouhých kostí



však může být asociovaná s vysokým rizikem vzniku plicní embolie (6).

U masivního skeletu, například u postižení femuru, je možné využít homoštěp s podporou osteosyntetického materiálu k přemostění defektní části skeletu. Vždy je nutné odstranit zánětlivě postižený skelet v celém rozsahu a stabilizaci nastavit adekvátní prohojení štěpu. Homoštěp má ale celou řadu nevýhod, objevují se časté komplikace, při nepřihodění vznik paklobů. Možný je rozvoj artrotických změn, nestabilita kloubu, nutnost dlouhodobého odlehčování (11). Existuje možnost resekce postižené části kosti s použitím vaskularizovaného autoštěpu.

Léčebnou možnost osteomyelitidy Garré uvádí případ 11letého chlapce, u kterého se

rekurentní bolesti postižené kosti objevovaly i přes léčbu Etanerceptem (anti TNF- α). Dostatečný efekt s remisí klinických potíží měla až široká resekce postižené diafýzy dlouhé kosti – humeru a rekonstrukce, s použitím vaskularizovaného fibulárního autoštěpu (10). Primární sklerotizující osteomyelitidy jsou klinicky podobné i ostatní syndromy jako CRMO (chronická rekurentní multifokální osteomyelitida) nebo SAPHO syndrom (synovitida, akné, pustulóza na rukou a chodidlech, hyperostóza a osteitida) (12).

U našeho pacienta se zatím jeví antibiotická léčba jako dostatečná. Při posledních kontrolách jsou parametry zánětu nízké, chlapec je bez klinických potíží, nemoc ho nelimituje při denní ani lehké sportovní aktivitě.

Závěr

Primární sklerotizující osteomyelitida Garré je vzácné chronické onemocnění. Diagnostika může být obtížná pro protražovaný a často komplikovaný průběh nemoci. Diagnóza je postavená na základě typických klinických projevů, RTG rysů a histologickém vyloučení maligního procesu. Zásadní je i vyloučení multifokálního postižení provedením scintigrafie skeletu, eventuálně s využitím značených leukocytů. V léčbě jsou dominantní antibiotika, naše zkušenost potvrzuje dobrý efekt klindamycinu. Při nedostatečnosti konzervativní léčby a častých recidivách nemoci je možná léčba chirurgická, která může zabezpečit pacientům dlouhodobé remise.

LITERATURA

1. Garré C. Über besondere Formen und Folgezustände der akuten infektiösen Osteomyelitis. Beitr Klin Dhir 1893; 10: 241–298.
2. Singh D, Subramaniam P, Bhayya PD. Periostitis ossificans (Garré's osteomyelitis): An unusual case. J Indian Soc Pedod Prev Dent 2015; 33 (4): 344–346.
3. Moraes FB, Motta TMV, Severin AA, et al. Garré's sclerosing osteomyelitis: case report. Rev. Bras Ortop 2014; 49(4): 401–404.
4. Macnicol MF, Watts AC. Haematogenous osteomyelitis. Surgery (Oxford) 2005; 23(1): 25–30.
5. Nortjé CJ, Wood RE, Grotepass F. Periostitis ossificans versus

- Garré's osteomyelitis. Part II: Radiologic analysis of 93 cases in the jaws. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1988; 66(2): 249–260.
6. Vannet NB, Williams HL, Healy B, Morgan-Jones R. Sclerosing osteomyelitis of Garré: management of femoral pain by intramedullary nailing. BMJ Case Reports, 2014; bcr2014206533.
7. Pillon P, Pajon A, Juvin R, et al. Tibial hyperostosis and Propionibacterium acnes. Rev Rheum Mal Osteoartic 1992; 59(5): 349–351.
8. Kadish, H. Chronic sclerosing osteomyelitis in a long bone caused by actinomycosis—a case report. S Afr Med J 1982; 62(18): 658–659.
9. El-Shanti HI, Ferguson PJ. Chronic recurrent multifocal

osteomyelitis: a concise review and genetic update. Clin Orthop 2007; (462): 11–19.

10. Schwartz AJ, Jones NF, Seeger, LL, et al. Chronic sclerosing osteomyelitis treated with wide resection and vascularized fibular autograft: a case report. Am J Orthop 2010; 39(3): E28–E32.

11. Janíček P. Kostní nádory. [online]. 2014. Dostupné na: https://is.muni.cz/el/1411/podzim2016/VLOR7X1/um/cz/Optimed-kostni_nadory_uvod_2014.pdf

12. Viejo-Fuertes D, Rossillon R, Mousny M, et al. Primary chronic sclerosing osteomyelitis, a case-report. Joint Bone Spine 2005; 72(1): 73–75.