

Diagnostický význam intenzivních bolestí zad při postižení páteře dětí s chronickou rekurentní multifokální osteomyelitidou

prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.^{1,2}, MUDr. Kateřina Bouchalová, Ph.D.², MUDr. Jakub Čivrný³,
MUDr. Radim Formánek⁴

¹Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP Olomouc

²Dětská klinika, LF UP a FN Olomouc

³Radiologická klinika, LF UP a FN Olomouc

⁴Klinika nukleární medicíny, LF UP a FN Olomouc

Chronická rekurentní multifokální osteomyelitida (CRMO) je vzácný, aseptický, autozánětlivý stav charakterizovaný mnohočetnými kostními lézemi s bolestí, otoky a periodickými exacerbacemi a remisemi. Diagnózu CRMO stanovujeme postupným vyloučením jiných možných příčin nemoci a její patogenese zůstává neznámá. Prezентujeme desetiletou dívku, u které byla diagnóza CRMO stanovena po několikaměsíčních intenzivních bolestech zad s pravostranným sakrálním kořenovým syndromem. PET-CT a MRI vyšetřením páteře a kosti křížové a celotělovým MRI byla stanovena diagnóza CRMO. Včasná léčba bisfosfonáty vedla ke zlepšení klinické a radiologické aktivity onemocnění a celkového stavu dítěte.

Klíčová slova: chronická rekurentní multifokální osteomyelitida, CRMO, intenzivní bolesti zad, páteř, děti.

Diagnostic significance of intense back pains in spinal involvement of children with chronic recurrent multifocal osteomyelitis

Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) is an uncommon, aseptic, autoinflammatory condition characterized by multifocal bone lesions with pain, swelling, and frequent exacerbations and remissions. CRMO is a diagnosis of exclusion, and its pathogenesis remains unknown. We present a 10-year-old girl who was diagnosed with CRMO after several months of intense back pain with right-sided root sacral syndrome. CT, PET-CT and MRI examination of the spine and sacrum and whole body MRI gave a diagnosis of CRMO. An early treatment with bisphosphonates led to the improvement of clinical and radiological disease activity, and overall status of patient.

Key words: chronic recurrent multifocal osteomyelitis, CRMO, intense back pain, spine, children.

Úvod

CRMO je inflamatorní kostní onemocnění charakterizované osteolytickými, hyperostotickými a osteosklerotickými lézemi. Ze své podstaty se jedná o chronické onemocnění, které probíhá s epizodami aktivního vzplanutí (relapsů) a fázemi remisí. Giedion a kol. onemocnění popsali v roce 1972 (1) a Probst a kol. v roce 1978 (2) použili termín „Chronická rekurentní multifokální osteomyelitida, CRMO“. Přesná patofyziologie nebo mechanismus ste-

rilního kostního zánětu není ani po 50 letech popisu dobře objasněn, ačkoli CRMO je pravděpodobně onemocnění zprostředkované osteoklasty. Kromě toho se předpokládá, že roli hraje nerovnováha mezi pro- a protizánětlivými cytokiny. Dosud dostupná data poukazují na souhru mezi genetikou, environmentálními a imunologickými faktory jako příčinami CRMO (3). U dětí s CRMO však nebyly identifikovány žádné autoprotilátky nebo podskupiny T buněk specifické pro onemocnění.

Proto je CRMO považována za autoinflamatorní onemocnění a infekční etiologie zřejmě nehraje v patogenезi zásadní roli. Nedostatek specifických znaků a nízká incidence onemocnění (0,4–1,0/100 000 dětí/rok) obvykle vede ke zpoždění diagnózy CRMO, přičemž medián doby do diagnózy je v mnoha sériích přibližně 3–21 měsíců (3). Girschick a kol. v mezinárodní kohortě 486 dětských pacientů potvrdili častější postižení dívek (64 %) s průměrným věkem začátku nemoci v deseti letech věku (3).

Popis klinického případu

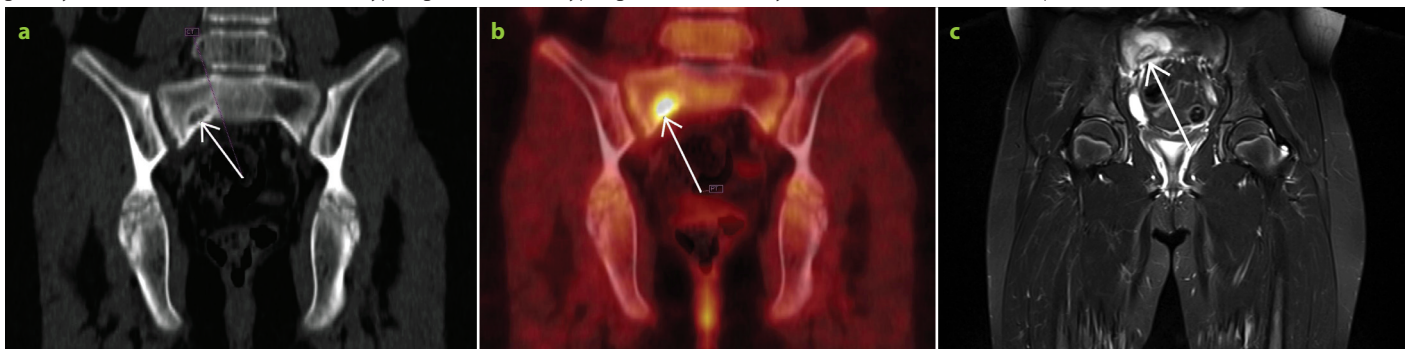
Na doporučení neurologa jsme za účelem diagnostického vyšetření hospitalizovali téměř 10letou dívku, která cítila poprvé bolest zad při provedení gymnastického mostu 5 měsíců před hospitalizací, a stěžovala si na klidovou i noční bolest zad s pravostranným kořenovým syndromem v oblasti S1. Pro podezření na m. Scheuermann bylo doporučeno vyšetření LS páteře. Dívka byla afebrilní, hezky spolupracující, T: 36,6°C, akce srdeční byl pravidelná, P 90/min, dýchání bylo skřípkové oboustranně, D: 18/min., břicho bylo volně prohmatné bez hmatné rezistence, klouby volně pohyblivé, bez otoků, páteř byla poklepově nebolestivá, kůže čistá bez eflorescencí. Hmotnost 45,5 kg, výška 147 cm. Leukocyty $8,39 \times 10^9/l$,

CRP 9,4 mg/l, v kostní dřeni fyziologická hematopoéza s přiměřeným zastoupením všech řad. Mikrobiologické vyšetření potvrdilo pozitivitu anti-Chlamydia species ve třídě IgM 1,340. Index byl hodnocen jako pozitivní. Byla doporučena 14denní léčba makrolidovým antibiotikem (Klacid sirup). V rodině se nevyskytuje žádné autoimunitní onemocnění, u otce WPW syndrom, starší sourozenec (2015) zdravý.

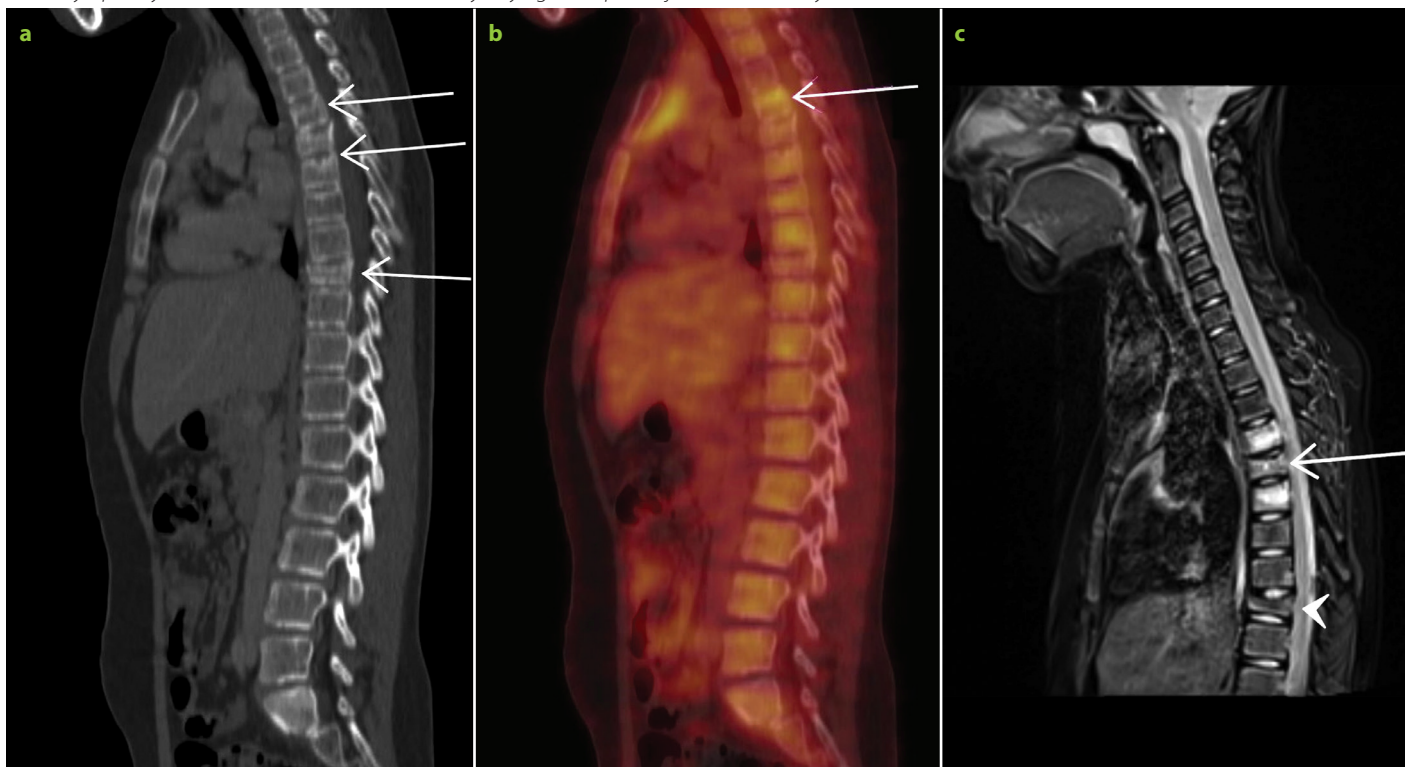
Radiologické vyšetření: Na vstupním MR vyšetření bederní páteře byla nalezena subakutní fraktura obratlového těla Th 9, edém těla Th 8 a pediklů a částečně zachycené kosti křížové. Následně bylo doplněno PET-CT a celotělové MR. Na PET-CT bylo v CT obraze patrné osteolytické ložisko se sklerotickým lemem v massa lateralis kosti křížové vpravo (**Obr. 1a**), fúze PET

a CT zvýraznila akumulaci fluorodeoxyglukózy v ložisku (**Obr. 1b**), MR vyšetření prokázalo na STIR hypersignální ložisko s hyposignálním sklerotickým lemem a rozsáhlou zónou perifokálního edému (**Obr. 1c**). V sagitálním řezu páteře bylo CT vyšetřením nalezeno snížení obratlových těl a eroze krycích ploten (**Obr. 2a**), fúze PET a CT potvrdila zvýšenou akumulaci fluorodeoxyglukózy v oblasti prolomené horní krycí plochy těla Th 4 (**Obr. 2b**) a na MR – sekvenční STIR byl potvrzen zvýšený signál odpovídající edému snížených těl Th 4–6 a snížení těla Th9 staršího data (**Obr. 2c**). Na celotělovém MRI provedeném několik dní po PET-CT byly edémové změny výraznější. Po ukončení diagnostice – **CRMO s dominantním postižením páteře a kosti křížové** byla doporučena léčba

Obr. 1. Koronální řez kosti křížové: (a) CT, osteolytické ložisko se sklerotickým lemem v massa lateralis kosti křížové vpravo, (b) fúze PET a CT, akumulace fluorodeoxyglukózy v ložisku, (c) MR – sekvenční STIR, hypersignální ložisko s hyposignálním sklerotickým lemem a rozsáhlou zónou perifokálního edému



Obr. 2. Sagitální řez páteře: (a) CT, snížení obratlových těl a eroze krycích ploten, (b) fúze PET a CT, zvýšená akumulace fluorodeoxyglukózy v oblasti prolomené horní krycí plochy těla Th 4, (c) MR – sekvenční STIR, zvýšený signál odpovídající edému snížených těl Th 4–6, snížení těla Th 9 staršího data



bisfosfonáty (pamidronát i.v.). Před každou i.v. aplikací pamidronátu ve třech po sobě následujících dnech byla provedena premedikace paracetamolem, při podání léku byla provedena kontinuální monitorace vitálních funkcí. Při první dávce první série a druhé dávce druhé série podání (po 3 měsících) pacientka pociťovala únavu a s odstupem i febrilie (flu-like projevy) s dobrou reakcí na antipyretikum. Pozorovali jsme vzestup CRP, ale nepozorovali projevy klinické infekce. Dále byla bez potíží. V průběhu hospitalizace proběhlo konsiliární vyšetření neurochirurgem, který stav neindikoval k intervenci. Dlouhodobě byla doporučena šetrná rehabilitace se zaměřením na posílení paravertebrálního a břišního svalstva, nácvik správných pohybových stereotypů, vyvarovat se nadměrné zátěži, nenosit těžká břemena (školní batoh apod.) a kontrola za 6 měsíců po kontrolním vyšetření pomocí MR. Dětská revmatoložka doporučila **kontrolní celotělové MRI po podání dvou sérií pamidronátu**: na koronálním řezu kosti křížové a sagitálním řezu páteře pomocí MR – sekvencí STIR byla patrna úprava signálových změn v oblasti kosti křížové a obratlových těl, snížení výšky těl neprogredovalo (Obr. 3a, 3b). Pacientku jsme po 4 dnech hospitalizace v celkově dobrém klinickém stavu propustili do domácí a ambulantní péče.

Diskuze

Bolesti kostí s lokálním otokem, někdy i s bolestí kloubů a poruchou hybnosti v závislosti na typu kostní léze, vyžadují zvláště široký interdisciplinární přístup k identifikaci

potenciálních příčin. Z klinického hlediska je důležitá diferenční diagnostika, při které vylučujeme infekce, malignity a další nemoci (7). Tradičně se provádí kombinace hodnocení klinických (anamnestických) příznaků, laboratorních změn (zánětlivé parametry) a zobrazovacího vyšetření. Klinické příznaky jsou nespecifické a spojeny jsou s regionální bolestí (přetrvávající, nebo po námaze) a občas i s lokálními otoky. Léze CRMO vykazují vysokou predilekci pro tři specifická anatomická místa: **dlouhé tubulární kosti dolních končetin** (stehenní, holenní a lýtková kost), **pánev** (včetně křížové kosti a kyčle) a **páteř**. Typickým místem postižení je rovněž klíční kost. Kostní biopsie je doporučována pro atypické nálezy, jako je solitární léze nebo multifokální atypické léze (3, 4).

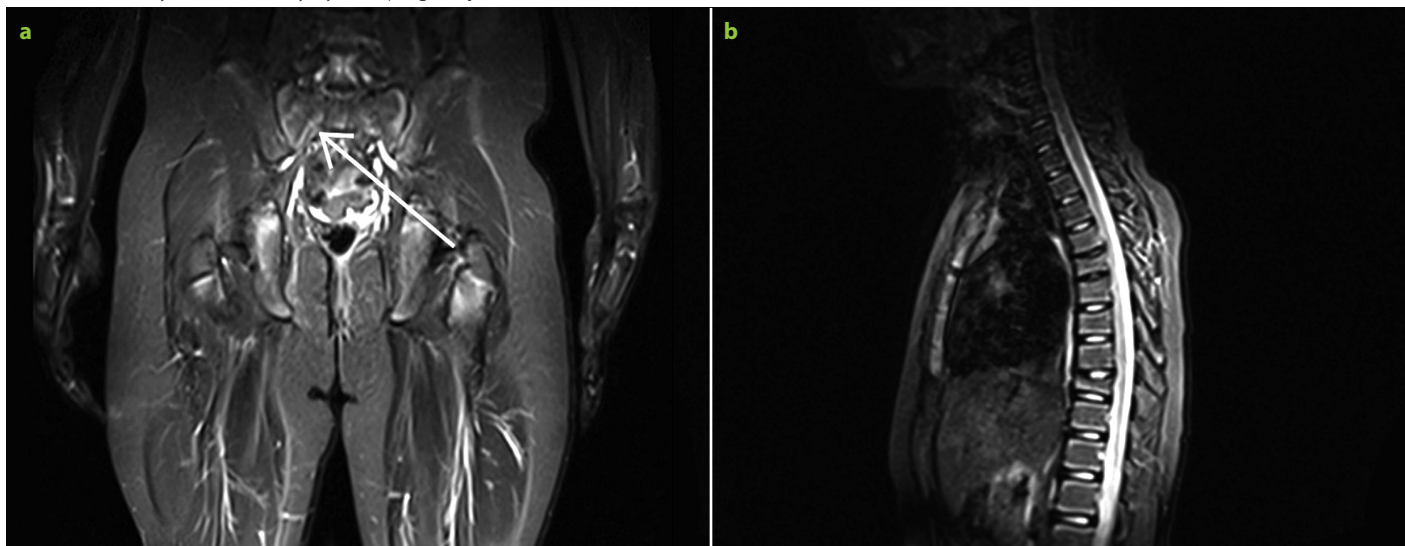
Postižení páteře – „axiální typ“ CRMO

Četné publikace uvádějí postižení páteře od 9 % do 33 % (5, 6). Bouchalová K. a kol. našli v menší kohortě 20 dětských pacientů až u 35 % z nich postižení páteře (7). Sterilní zánět postihuje převážně hrudní páteř, následně bederní, krční a sakrální část páteře. Potenciálně postiženy jsou všechny obratle od střední krční páteře až po křížovou kost. Deformace obratlů v důsledku komprese a totální kolaps (vertebra plana) jsou vzácné. Damasio a kol. uvedli páteř jako „nejčastěji postižený radiologicky kosterní segment“ (8). Arnoldi a kol. našli „pravidelné postižení páteře téměř u pětiny“ a zdůraznili roli, kterou

mohou mít nálezy na celotělovém (WB – MRI) vyšetření při léčbě CRMO (9). Ztráta výšky obratle je uváděna jako nejčastější místo patologické fraktury u CRMO. Dalšími komplikacemi axiálního typu CRMO jsou zlomeniny obratlů. U pacientů s vícečetnými kompresivními zlomeninami obratlů se může objevit kyfóza (5). Její včasná detekce je proto důležitá pro prevenci fraktury obratlového těla, ale i vývoj vertebra plana, protože po léčbě CRMO nedochází ke kompletnímu obnovení výšky obratle (5). Rutinní zobrazení páteře v sagitální rovině je pro diagnostiku velmi důležité, protože postižení páteře je považováno za klasický znak CRMO (10, 11). Z toho vyplývá, že adekvátní vyšetření páteře by mohlo proběhnout ještě v subklinickém stadiu, aby účinná léčba (např. bisfosfonáty) zabránila rozvoji různých deformit (kyfóza a skolióza) (4).

Zobrazovací studie, jako je radiografie, počítačová tomografie, zobrazování magnetickou rezonancí (MRI) a kostní scintigrafie, jsou užitečné pro diagnostiku CRMO a poskytují nalezení místa pro možnou biopsii. Úvodní zobrazení pacientů s podezřením na CRMO vždy začíná rentgenovým snímkem bolestivého místa. Prostý rentgenový snímek a CT vyšetření má však nízkou senzitivitu pro detekci CRMO ve srovnání se zobrazováním magnetickou rezonancí (MRI), ale mohou dobře zobrazit lytické léze, sklerózu a kortikální nepravidelnost, hyperostózu, kyfózu, ztrátu výšky obratlových těl nebo vertebra plana. MRI by tedy měla být provedena vždy, když jsou rentgenové snímky normální. Navíc kli-

Obr. 3. Kontrolní vyšetření celotělovou MR. Koronální řez kosti křížové (a) a sagitální řez páteře (b), MR – sekvence STIR, úprava signálových změn v oblasti kosti křížové a obratlových těl, snížení výšky těl neprogreduje



nicky asymptomatické léze, také známé jako „tiché“ léze, jsou často detekovány pomocí MRI. Vertebální „tiché“ léze mohou vést ke kompresivní zlomenině. WB-MRI tedy zůstává zlatým standardem pro diagnostické zobrazování a monitorování onemocnění u CRMO. U MRI jsou pro zvýraznění změn kostní dřeně u CRMO nejužitečnější sekvence citlivé na tekutiny. Pro počáteční skrínink je dostatečná buď krátká tau inverzní obnova (STIR) nebo T2 vážená sekvence se saturací tuku. Optimální MRI protokol pro CRMO zahrnuje koronální STIR celého těla, sagitální STIR celé páteře, axiální STIR pánve a kolena a sagitální STIR obou kotníků, vše bez kontrastu (12, 13). Kontrast je však nezbytný k určení specifického vzoru, pokud existuje vysoké podezření na infekci nebo malignitu. PET-CT vyšetření potvrdí zvýšené vychytávání v rámci lokalizované oblasti. CT vyšetření i scintigrafie kostí jsou techniky založené na záření; citlivost kostní scintigrafie je nižší než MRI; a je obtížnější interpretovat výsledky kostní scintigrafie u dětí s rostoucími kostmi kvůli přítomnosti fyziologického vychytávání v růstových ploténkách, kde se běžně vyskytují léze CRMO (14).

Hlavním cílem léčby CRMO by mělo být zmírnění bolesti a prevence progresu onemocnění i trvalého poškození postižených kostí. Léčbou první volby jsou nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID). Až 50 procent pacientů dosáhne klinickou remisi během prvního roku od zahájení NSAID, ale relaps je častý a mohou se vyvinout nové léze. Indikace pro léčbu druhé linie zahrnují přetrvávající bolest s funkčním omezením a postižením páteře. Byly používány různé terapie, včetně kortikosteroidů, methotrexátu, bisfosfonátů a inhibitorů tumor nekrotizujícího faktoru (TNF- α). Jsou-li přítomny léze páteře, mohou bisfosfonáty zabránit další kompresi a umožnit určitou obnovu výšky obratlového těla (5). Bisfosfonáty jsou používány v první linii léčby u pacientů s postižením páteře. Inhibitory TNF- α a/nebo bisfosfonáty poskytují dobrou kontrolu onemocnění u dětí s CRMO a špatnou odpověď na NSAID (15, 16). Pro usnadnění vol-

by léčby vytvořila podskupina studující CNO/CRMO ze sdružení **Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance** plán léčby se třemi rameny: (a) konvenční chorobu modifikující antirevmatika (DMARDs): metotrexát nebo sulfasalazin; (b) biologické DMARDs: inhibitory TNF- α s nebo bez současného podávání methotrexátu a (c) bifosfonáty (5).

Většina doporučení pro **další monitoring pacientů s CRMO** zahrnuje sledování 3 hlavních parametrů: bolest způsobená CRMO, znaky zánětu (sedimentace erytrocytů a CRP) a zobrazovací nálezy. Účinná léčba může vést k úplnému ústupu bolesti a normální hodnoty sedimentace erytrocytů a CRP mohou předcházet restauraci lézí na MRI. Sedimentace erytrocytů a CRP u mnoha nemocných nebývají vůbec zvýšeny. Jediná dlouhodobá follow-up studie provedena na dospělých pacientech s CRMO s nástupem příznaků v dětství ukázala u 10 ze 17 pacientů přetrvávající přítomnost aktivních kostních lézí, definovaných jako zvýšená intenzita signálu na snímcích STIR (s mediánem 15letého sledování) (17). Z těchto 10 pacientů mělo 6 z nich probíhající klinické symptomy, zatímco ostatní 4 pacienti byli zcela asymptomatictí. Tato studie potvrzuje význam pravidelného sledování pacientů s CRMO pomocí citlivých zobrazovacích metod, a ukazuje, že u některých pacientů může nemoc přetrvávat až do dospělosti.

U naší desetileté pacientky s „axiálním“ typem CRMO, se klinické příznaky vzhledem k mnohočetnému a rozsáhlému postižení páteře projevyly značně opožděně. Intenzivní klidové bolesti zad a následně i ve spánku dovedly dívku k odbornému vyšetření. K němu se na základě anamnestických údajů dostala v průběhu pěti měsíců. Neurolog ve spolupráci s hematologem a dětskou revmatoložkou vzhledem k pravostrannému kořenovému syndromu S1 doporučili vyšetření kosti křížové a LS úseku páteře a následně celotělové MR vyšetření. Pomocí MR-STIR sekvence byl potvrzen zvýšený signál odpovídající edému snížených těl Th 4–6 a snížení těla Th9 bez

edému po fraktuře staršího data. V massa lateralis kosti křížové vpravo STIR sekvence našla hypersignální ložisko s hyposignálním sklerotickým lemem a rozsáhlou zónou perifokálního edému. Po vyloučení jiné možné příčiny kostních změn v uvedené lokalitě bylo vzhledem k multifokalitě rozhodnuto zahájit léčbu bifosfonáty. Na kontrolním vyšetření za pomoci celotělového MR vyšetření byla již po dvou cyklech pamidronátu patrna **úprava signálových změn v oblasti kosti křížové a obratlových těl**, snížení výšky těl. Snížení výšky těl dále již neprogredovalo.

Dětské revmatologové léčí dětské pacienty s CRMO ve spolupráci s dalšími specialisty (např. neurolog, stomatochirurg, neurochirurg, dermatolog) a zajišťují jejich plynulý přechod do péče revmatologů pro dospělé.

Průběh onemocnění může být různý, od mírných, intermitentních epizod až po neustávající průběh s nekontrolovaným zánětem způsobujícím významnou nemocnost včetně kostních deformací, zlomenin, poruch růstu, artritidy, neurologických symptomů (zejména z postižení páteře), refrakterních a přetrvávajících bolestivých syndromů a psychosociálních dysfunkcí vedoucích ke špatné kvalitě života. Včasná diagnostika a léčba mohou komplikacím onemocnění předejít nebo je snížit (13).

Stojí za zapamatování

- CRMO je vzácné onemocnění, ale nedostatečné povědomí o této nemoci přispívá k jeho nižší míře diagnostiky.
- U dívek školního věku s **intenzivní bolestí zad** by možnost CRMO měla být součástí širší diferenčně diagnostické rozvahy.
- Kardinálním rysem CRMO je **bolest kostí s plíživým začátkem**. CRMO může být spojena s dalšími stavy, jako je psoriáza, zánětlivé onemocnění střev, palmoplantární pustulóza a spondyloartrópatie.
- Diferenční diagnóza zahrnuje infekční osteomyelitidu, leukemii/lymfom, histiocytózu z Langerhansových buněk a malignity postihující kost.

LITERATURA

- Giedion A, Holthausen W, Masel LF, Vischer D. Subacute and chronic „symmetrical“ osteomyelitis. Ann Radiol (Paris). 1972;15(3):329-342.
- Probst FP, Björkstén B, Gustavson KH. Radiological aspect

- of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. Ann Radiol (Paris). 1978;21(2-3):115-125.
- Girschick H, Finetti M, Orlando F, Schalm S, Insalaco A, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation

(PRINTO) and the Eurofever registry. The multifaceted presentation of chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a series of 486 cases from the Eurofever international registry. Rheumatology (Oxford). 2018;57(7):1203-1211.

4. Schaal MC, Gendler L, Ammann B, Eberhardt N, Janda A, Morbach H, Darge K, Girschick H, Beer M. Imaging in non-bacterial osteomyelitis in children and adolescents: diagnosis, differential diagnosis and follow-up-an educational review based on a literature survey and own clinical experiences. *Insights Imaging*. 2021;12(1):113-126.
5. Zhao Y, Wu EY, Oliver MS, et al. Consensus treatment plans for chronic nonbacterial osteomyelitis refractory to non-steroidal anti-inflammatory drugs and/or with active spinal lesions. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017. <https://doi.org/10.1002/acr.23462>.
6. von Kalle T, Heim N, Hospach T et al. Typical patterns of bone involvement in whole-body MRI of patients with chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Rofo*. 2013;185:655-661.
7. Bouchalová K, Fráňová J, Schüller M, Skotáková J, Macků M. Chronická rekurentní multifokální osteomyelitida (CRMO) v dětském věku – přehled a vlastní výsledky. *Ces Revmatol*. 2019;27(3):116-124.
8. Damasio MB, Magnaguagno F, Stagnaro G. Whole-body MRI: non-oncological applications in paediatrics. *Radiol Med*. 2016;121:454-461.
9. Arnoldi AP, Schlett CL, Douis H et al. Whole-body MRI in patients with non-bacterial osteitis: radiological findings and correlation with clinical data. *Eur Radiol*. 2017;27:2391-2399.
10. Kostik MM, Kopchak OL, Maletin AS, Mushkin AY. The peculiarities and treatment outcomes of the spinal form of chronic non-bacterial osteomyelitis in children: a vertebral manifestation of chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO)]. *Rofo*. 2002;174(10):1236-1242.
11. Shah A, Rosenkranz M, Thapa M. Review of spinal involvement in chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO): What radiologists need to know about CRMO and its imitators. *Clin Imaging*. 2022;81:122-135.
12. Andronikou S, Kraft JK, Offiah AC, Jones J, Douis H, Thyagarajan M, Barrera CA, Zouvani A, Ramanan AV. Whole-body MRI in the diagnosis of paediatric CNO/CRMO. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(10):2671-2680.
13. Moreno-Meteo F, Perea SH, Onel KB. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: diagnosis and treatment. *Curr Opin Pediatr*. 2021;33(1):90-96.
14. d'Angelo P, de Horatio LT, Toma P, Ording Müller LS, Avenarius D, et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis – clinical and magnetic resonance imaging features. *Pediatr Radiol*. 2021;51(2):282-288.
15. Hospach T, Langendoerfer M, von Kalle T, Maier J, Dannecker GE. Spinal involvement in chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) in childhood and effect of pamidronate. *Eur J Pediatr*. 2010;169:1105-1111.
16. Gleeson H, Wiltshire E, Briody J, et al. Childhood chronic recurrent multifocal osteomyelitis: pamidronate therapy decreases pain and improves vertebral shape. *J Rheumatol*. 2008;35:707-712.
17. Voit AM, Arnoldi AP, Douis H, et al. Whole-body magnetic resonance imaging in chronic recurrent multifocal osteomyelitis: clinical long-term assessment may underestimate activity. *J Rheumatol*. 2015;42:1455-1462.