

# Chronická rekurentní multifokální osteomyelitida – kazuistika vzácného onemocnění na zobrazovacích metodách

*Chronic recurrent multifocal osteomyelitis – a case report of a rare disease on imaging methods*

Daniel Kothaj<sup>1,2,3</sup>, Tomáš Přískovský<sup>4</sup>, Pavla Hanzlíková<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Radiologická klinika LF UP, Olomouc

<sup>2</sup>Ústav radiodiagnostický FN, Ostrava

<sup>3</sup>Ústav zobrazovacích metod LF OU, Ostrava

<sup>4</sup>Klinika dětského lékařství FN, Ostrava

## Hlavní stanovisko práce

Cílem práce je představit kazuistiku typického nálezu vzácného onemocnění chronické rekurentní multifokální osteomyelitidy na zobrazovacích metodách.

## SOUHRN

**Kothaj D, Přískovský T, Hanzlíková P. Chronická rekurentní multifokální osteomyelitida – kazuistika vzácnějšího onemocnění na zobrazovacích metodách**

Chronická rekurentní multifokální osteomyelitida patří mezi vzácné autoinflamatorní onemocnění dětí a adolescentů. Cesta ke stanovení diagnózy je obtížná a zdoluhavá. K tomu přispívají důvody, jako jsou vzácnost výskytu, nespecifické klinické potíže, nejčastěji bolest a otok kloubů, a hlavně zatím neexistující konsenzus diagnostických kritérií. Proto se tato diagnóza často stanovuje per exclusionem. V diagnostickém procesu má nezastupitelnou roli celotělové MR, které stanovuje rozsah postižení, na následných kontrolách sleduje aktivitu nemoci, komplikace a odezvu léčby.

**Klíčová slova:** CRMO, děti, nebakteriální osteomyelitida, vzácná kostní onemocnění.

## Major statement

The goal of this paper is to present a case report of a typical radiology findings of a rare chronic recurrent multifocal osteomyelitis.

## SUMMARY

**Kothaj D, Přískovský T, Hanzlíková P. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis – a case report of a rare disease on imaging methods**

Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis is a rare autoinflammatory disease in children and adolescents. The path to diagnosis is difficult and lengthy, due to factors such as its rarity, non-specific clinically symptoms (most commonly as joint pain and swelling), and mainly because there is no existing consensus on diagnostic criteria. Therefore, this diagnosis is made by exclusion. In the diagnostic process, MR, especially whole-body MR imaging plays an irreplaceable role, as it determines the extent of the disease, tracks its activity, complications, and response to treatment on follow-up imaging.

**Key words:** CRMO, children, rare bone diseases, non-bacterial osteomyelitis.

Přijato: 1. 8. 2023

### Korespondenční adresa:

MUDr. Daniel Kothaj  
Ústav radiodiagnostický FN Ostrava  
17. listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava-Poruba  
e-mail: Daniel.kothaj@fno.cz

Konflikt zájmů: žádný.

## ÚVOD

Chronická rekurentní multifokální osteomyelitida (CRMO) patří mezi relativně vzácná kostní onemocnění dětí a adolescentů. Dle literatury se prevalence pohybuje kolem 1 až 2 : 1 000 000

a incidence přibližně 1: 1 000 000 (1). Vrchol nástupu tohoto onemocnění je mezi 7. až 12. rokem života, s průměrným věkem kolem 10 let (2). Vzhledem k raritnímu výskytu, relativně variabilní závažnosti klinických příznaků a zatím

neexistujícím konsenzu diagnostických kritérií (diagnóza se stanovuje per exclusionem) se předpokládá, že část pacientů, zejména s lehkým klinickým průběhem, není správně diagnostikována. Průměrná doba stanovení diagnózy se pohybuje kolem 1 roku (3). Patofyziologie vzniku onemocnění není zcela známa. CRMO je považováno za autoinflamatorní onemocnění (2, 4). Existuje asociace s dalšími zánětlivými a autoimunitními stavy, jako jsou ankylozující spondylitida, nespecifické střevní záněty (IBD), psoriáza a SAPHO (synovitis, acné, pustulosis, hyperostosis, osteitis). Na SAPHO se nahlíží jako na podobné spektrum nemocí, postihující zejména dospělé jedince s dalšími přidruženými příznaky (5, 6). Do typického klinického obrazu CRMO patří bolest a otok postižené oblasti a omezení hybnosti. Nejčastěji jde o multifokální postižení s predilekcí na metafýzách dlouhých kostí dolních končetin (často s přesahem na epifýzy), dále klavikulách, pánevních kostech, obratlech, vzácněji i čelisti (5). MR má nezastupitelnou roli v diagnostickém algoritmu, který umožňuje stanovit rozsah postižení. Na kontrolních vyšetřeních hodnotí vývoj nemoci a odezvu na léčbu v čase.

## KAZUISTIKA

U 12letého aktivně sportujícího pacienta se od 6/2021 objevila bolest a mírný otok pravého kotníku. Podstoupil ortopedické vyšetření, kde bylo doporučeno další sledování. Stav byl přikládán větší tréninkové zátěži po delší době klidu (z důvodu předtím probíhající pandemie). Byla použita lokální nesteroidní antiflogistika (NSAID) a potíže v klidovém režimu odezněly. Od 8/2021 při eskalaci sportovní zátěže se opět objevil otok a bolest pravého hlezna, tentokrát již byla NSAID bez efektu. Proběhlo další ortopedické vyšetření v rajonu včetně RTG pravého hlezenního kloubu (10/2021) (obr. 1), kde byly popsány okrsky projasnění v distální metafýze tibiae s jemně zahuštěným obsahem. Pro RTG nález bylo doplněno CT hlezenních kloubů (10/2021) (obr. 2), které potvrdilo strukturální přestavbu v distální metafýze tibiae oboustranně charakteru mnohočetných pseudocyst a sklerotickou přestavbou, rovněž byla patrná porůza distálního skeletu. Následovalo MR vyšetření pravého hlezna (12/11/2021)

1a



1b



**1 RTG snímek hlezenního kloubu vlevo: nález pseudocystických změn a regionální sklerotizace naléhající na distální metafýzu tibiae vlevo v předozadní projekci (a) a boční projekci (b)**

**Radiograph of the right ankle: finding of a radiolucent pseudocystic changes surrounded by adjacent sclerosis in the distal metaphysis of the right tibia on frontal (a) and lateral (b) view**



**2 CT hlezenních kloubů: nález pseudocystických změn a regionální sklerotizace naléhající na distální metafýzu tibiae oboustranně, multiplanární rekonstrukce v koronární rovině**

**CT of ankle joints: finding of pseudocystic changes and regional sclerosis adjacent to the distal metaphyses of both tibias, multiplanar reconstruction in the coronal plane**

(obr. 3) popisující v distální metafýze i epifýze fibuly a tibiae edematózní, zánětlivé změny charakteru osteomyelitidy. Pro nové bolesti levého kolenního a hlezenního kloubu v mezidobí byly provedeny RTG snímky, které potvrzují obdobné strukturální změny i na kontralaterální straně. Cestou praktického lékaře pro děti a dorost (PLDD) byly provedeny základní laboratorní odběry s nálezem mírně elevovaného CRP. Posléze je pacient odeslán na revmatologické pracoviště naší nemocnice k vyloučení revmatologické příčiny. Pacient podstupuje (21/12/2021, již v naší nemocnici) celotělovou scintigrafii skeletu s doplněním SPECT/LDCT. Výsledkem je nespécifický nález. Rovněž byly provedeny rozšířené laboratorní odběry, které vykazují elevaci FW (37/hodin),

IgG 15,0 g/l, při negativním CRP, ostatní parametry včetně podrobných revmatologických parametrů byly bez výraznějších pozoruhodností. V 1/2022 je již v rámci diferenciální diagnostiky vyjádřena suspekce na CRMO. Posléze (8/1/2022) doplňujeme celotělové MR zobrazení (Whole-body MR, WBMR), kde je nález osteomyelitidy v distální metafýze i epifýze femuru bilaterálně, proximální metafýze a epifýze tibiae vpravo, v distální meta- i epifýzách tibiae bilaterálně (obr. 4 a 5) a proximálně na ulně vlevo (obr. 6). Rovněž byl patologicky vyšší signál v oblasti SIS bilaterálně. Nález byl dále konzultován na externím pracovišti s doporučením provedení biopsie, kde byl popsán lymfoplazmocelulární infiltrát s tím, že obraz CRMO nevyklučuje. Tím byly dovršeny

3a



3b



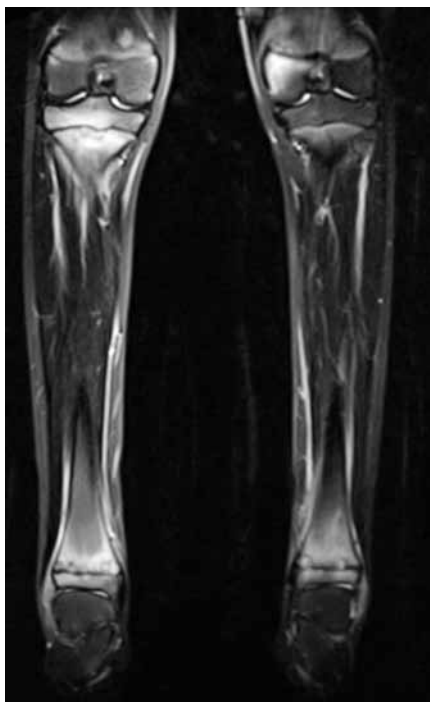
3c



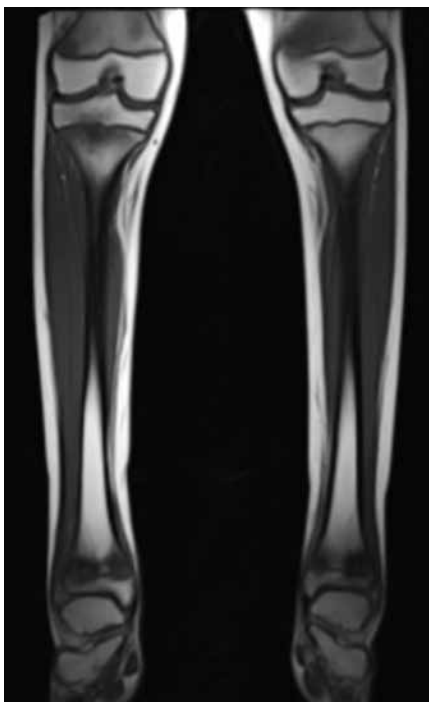
**3 MR vyšetření hlezenního kloubu vpravo:** obraz kostního edému a erozí v oblasti distální metafýzy tibie vpravo a edém perimaleolárních měkkých tkání na koronární T1W (a); koronární STIR (b) a sagitální STIR (c)

**MRI examination of the right ankle joint:** shows bone edema and erosions in the area of the distal metaphysis of the right tibia and swelling of the perimalleolar soft tissues in coronal T1-weighted (a); coronal Short Tau Inversion Recovery (STIR) (b), and sagittal STIR (c) images

4a



4b



**4 Magnetická rezonance obou bérců:** typický nález kostního edému a erozí v oblasti distální metafýzy obou tibií a femurů s přesahem na epifýzy, dále na proximální epi- a metafýze tibie vpravo a edémem okolních měkkých tkání na koronární STIR (a) a koronární T1W (b) reprezentující známky osteomyelitidy

**MRI of thighs:** typical imaging finding of bone marrow edema located in both distal tibia and femurs crossing over to epiphysis. Bone marrow edema is also seen in proximal epiphysis and metaphysis of the right tibia with the surrounding soft tissue edema on coronal STIR (a) and T1W (b) images representing osteomyelitis

diagnostické procesy a per exclusionem byla stanovena diagnóza CRMO. Ještě před zahájením léčby bisfosfonáty (ZOLEDRONIC ACID FRESENIUS KABI) byla provedena denzitometrie s nálezem osteopenie (Z-score -1,7). K dnešnímu dni byly podány tři dávky bisfosfonátů (4/2022, 10/2022 a 4/2023), v mezidobí byl léčen nízkými dávkami NSAID. Na zavedené medikaci je chlapec zcela bez bolestí ve skeletu. V rámci sledování

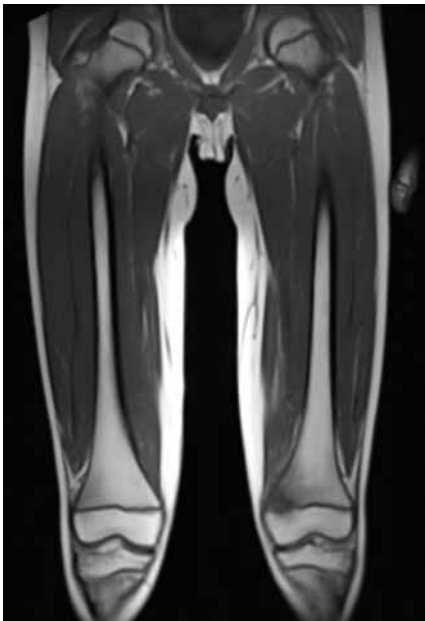
aktivity nemoci byla s odstupem provedena kontrolní WBMR (1/2/2023), kde byla patrná regrese edému v oblasti distálního femuru vlevo, diskrétní progres edému distálního femuru vpravo. Jsou patrné eroze a okolní sklerotické změny oboustranně podél fyzárních štěrbin femuru i tibie. Rozsah edému a erozí na distální tibií oboustranně se podstatně nezměnil. Diskrétně zregredoval edém distální fibuly vpravo.

Další nové fokusy osteomyelitidy nebyly prokázány. V plánu je kontrolní WBMR a revmatologická kontrola v 9/2023.

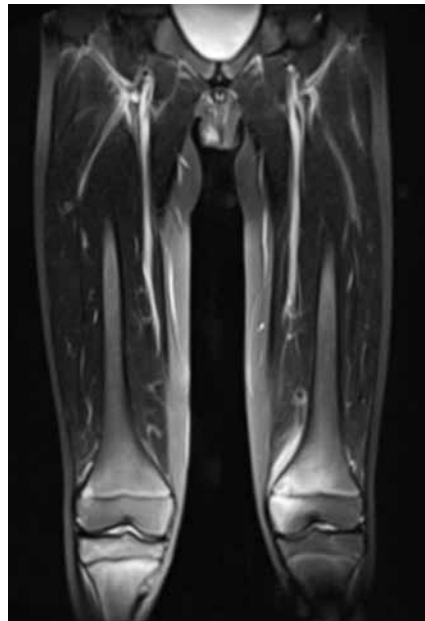
## DISKUSE

Iniciální klinické příznaky jako bolest a otok kloubu jsou velice nespecifické a není v běžné praxi neobvyklé je přisuzovat nadměrné fyzické zátěži. Proto se

5a



5b



5c



5d



5e



**5 Magnetická rezonance obou femurů:** časový průběh rozsahu kostního edému v oblasti distální metafýzy femuru vlevo na vyšetření před zahájením léčby na T1W (a); STIR (b); DWI (c); ADC mapě (d) a po 2. cyklu bisfosfonátů na STIR (e)

**MRI of both femurs:** time evolution of the extent of bone marrow edema in distal metaphysis of the left femur before treatment on T1W (a); STIR (b); DWI (c); ADC (d) and partial regression after 2<sup>nd</sup> cycle of bisphosphonate treatment on STIR (e)

může stát, že revmatologická etiologie potíží může být zvažována až po opakovaných kontrolách při neustupujících klinických potížích nebo při neočekávaném nálezů na zobrazovacích metodách.

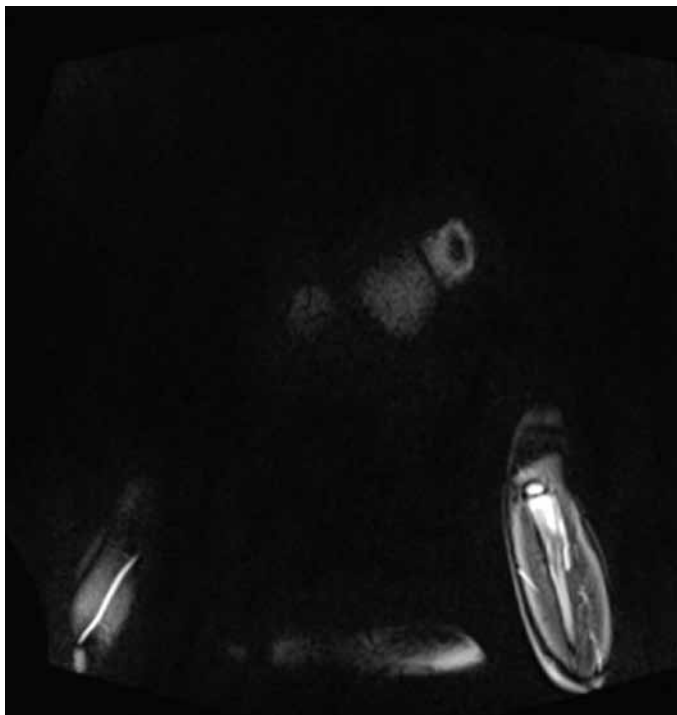
Ze zobrazovacích metod je v muskuloskeletální problematice prostý snímek téměř výhradně jako první volba u vstupního vyšetření (7). Jeho obrovskou výhodou je časová i cenová dostupnost, zároveň je většinou schopen vyloučit jiné nejčastější příčiny bolesti kloubů a končetin, a to zejména traumata a degenerativní změny (7). Obecně se obraz kostního zánětu na skiografii projevuje jako fokální zvýšení transparence skeletu s možným

zneostrněním nebo ztrátou kontinuity kortikalis a okolním edémem měkkých tkání (1). V případě delšího trvání zánětlivého procesu může docházet ke sklerotické přestavbě, která se projevuje snížením transparence („zahuštěním“) dané části kosti. V tomto terénu často bývá i obraz pseudocystických projasnění, které reprezentují přítomnost erozí (1). Největší nevýhodou skiografie je neschopnost zobrazit změny v iničiálních stadiích onemocnění (1). V případě naší kazuistiky již byly rozvinuty strukturální změny na prostém snímku, který vedl k doplnění CT hlezenních kloubů. Dané CT vyšetření v podstatě pouze potvrdilo a blíže

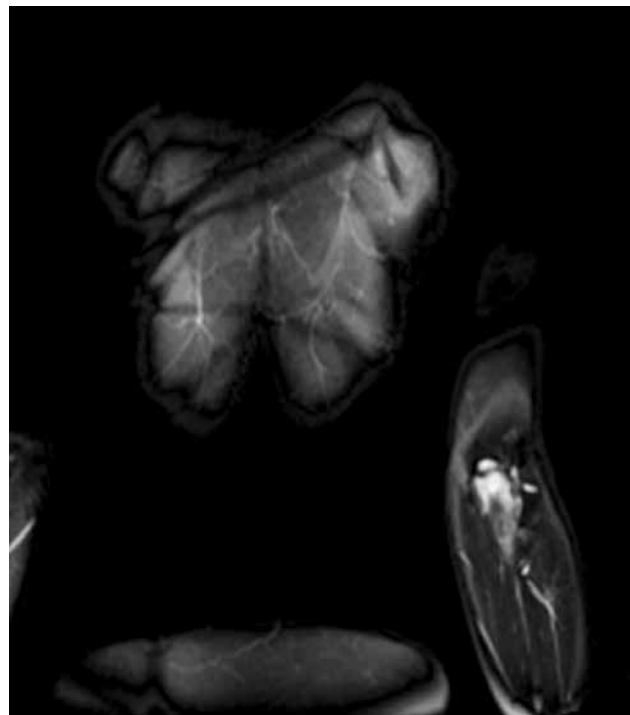
tomograficky přiblížilo strukturální změny na skeletu. Největší diagnostický přínos sehrává MR, zejména na zobrazování časných zánětlivých změn, jako je kostní edém a zánětlivé změny okolních měkkých tkání. U našeho pacienta jasně prokázalo známky osteomyelitidy a stanovilo rozsah postižení okolních měkkých tkání, na základě kterého byl dále pacient směřován na revmatologii.

Na jejich zobrazení se používají sekvence s vysokým signálem pro tekutiny s potlačením tuku (např. Short-tau Inversion Recovery – STIR), kde léze jsou hypersignální vůči intaktní tkáni a patofyziologicky reprezentují zvýšení obsahu vody v rámci edému. Naopak

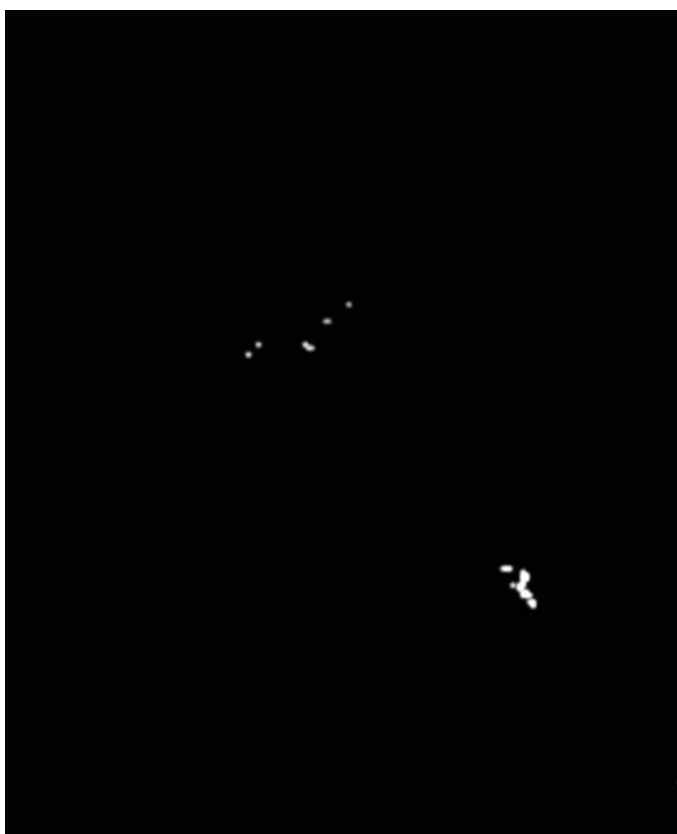
6a



6b



6c



**6** Magnetická rezonance trupu se zachycením levé horní končetiny: zvýšení signálu v oblasti hlavičky a proximální metafýzy ulny vlevo na STIR (a); s korelátem v DWI (b) a ADC (c) obraze  
**MRI of torso with left upper extremity:** increased signal intensity in the head and proximal metaphysis of left ulna on STIR (a); correlating with DWI (b) and ADC (c) image

na T1 vážených sekvencích mají nižší intenzitu signálu proti zdravé tkáni. T1 vážená sekvence rovněž poskytuje lepší hodnocení erozí a sklerotizace

skeletu (8). Mezi další možnosti zobrazování edému kostní dřeně patří difúzně vážené sekvence (diffusion-weight imaging – DWI), kde léze mají

většinou výrazně zvýšené hodnoty na ADC mapě (9–11). V případě podání kontrastní látky (KL) se používají T1 vážené sekvence s potlačením tuku (T1 FS), kde po podání dochází ke zvýšení signálu v dané lézi. Existuje názor, že u kontrolních vyšetření u stanovené diagnózy CRMO není podání kontrastní látky nutné (12). Vzhledem k multifokálnímu charakteru postižení u CRMO má nezastupitelnou roli WBMR, jehož cílem je detekovat léze ve všech lokalizacích a na kontrolních vyšetřeních v čase sledovat aktivitu nemoci, komplikace a efekt léčby (5). V případě nemožnosti celotělového zobrazení se volí postupně jednotlivé oblasti tak, aby bylo dosaženo celotělového pokrytí (4), jak to bylo i v případě našeho pacienta. Protokol na našem pracovišti shrnuje tabulka 1. Aktuálně neexistuje jednotné doporučení pro vyšetřovací protokol na MR, proto se jednotlivé protokoly liší dle pracoviště i typu stroje. Většinou se autoři shodují na významu STIR, T1w a DWI sekvencí (13).

V případě nejasností se provádí kostní biopsie. Hlavní úlohou biopsie a zobrazovacích metod je vyloučit ostatní diagnózy v rámci diferenciální diagnostiky, a to zejména chronickou bakteriální osteomyelitidu, systémová onemocnění, onemocnění kostní dřeně leukemie – lymfomy, Ewingův sarkom, osteosarkom, histiocytózu z Langerhansových buněk (LCH) a juvenilní idiopatickou artritidu (JIA).

Tab. 1. CRMO protokol na našem pracovišti

Table 1. CRMO protocol in our department

CRMO protokol na 3T MR stroji (Siemens Prisma 3T, Erlangen, Německo)			
sekvence	rovina zobrazení	oblast zobrazení	tloušťka řezu
STIR	koronární	celotělově po segmentech	5 mm
DWI	axiální	celotělově po segmentech	5 mm
T1 VIBE Dixon	axiální	celotělově po segmentech	3 mm
STIR	sagitální	páteř	4 mm
T1	sagitální	páteř	4 mm
kontrastní látka	nebyla podána		

STIR – short-tau inversion recovery, DWI – diffusion weighted imaging (difúzně vážený obraz), T1 VIBE Dixon (radial volumetric interpolated breath-hold examination) – gradientní 3D sekvence s potlačením tuku, Dixon – „Dixonovské zobrazování“ – in-phase, opposed-phase, watar only, fat-only

V této kazuistice ani MR ani biopsie nepotvrdila jinou diagnózu, a proto per exclusionem mohla být stanovena CRMO a zahájena léčba.

Vzhledem k nedostatku randomizovaných studií zatím neexistuje jednotný konsenzus na terapii tohoto vzácného onemocnění, proto se léčba může lišit dle pracoviště (1).

Mezi častou terapeutickou volbu patří NSAID, kortikosteroidy, chorobu modifikující anti-revmatické léky (DMARDs, např. methotrexát), anti-TNF a bisfosfonáty (např. kyselina

zolendrová, pamidronát) (14). Některé studie popisují dobrý efekt NSAID u velkého počtu pacientů po dobu prvních 2 let léčby, zatímco terapie bisfosfonáty nebo anti-TNF vykazují dlouhodobou remisi. Naopak terapie kortikosteroidy málokdy indukuje dlouhodobou remisi (2, 15).

V případě našeho pacienta byla zvolena terapie NSAID a bisfosfonáty, s parciálním terapeutickým efektem dle posledního MR vyšetření.

## ZÁVĚR

I přes relativně typický klinický průběh a obraz na radiodiagnostických metodách, bývá cesta ke stanovení diagnózy CRMO obvykle náročná a zdlouhavá v horizontu několika měsíců nebo i déle. V jejím úspěšném stanovení sehrává nezastupitelnou úlohu správná rozvaha ošetřujícího lékaře, který na možnost této diagnózy musí myslet, a multioborová spolupráce ortopeda, dětského revmatologa a radiologa. Ze zobrazovacích metod hraje zcela zásadní roli magnetická rezonance, zejména WBMR, která vstupně umožňuje stanovit rozsah a aktivitu nemoci a dále sledovat její vývoj v čase. Protože dosud neexistují jednotná validovaná kritéria CRMO, jedná se o diagnózu stanovenou per exclusionem, tedy po vyloučení ostatních nemocí v rámci diferenciální diagnostiky. I přes centrální roli MR při diagnostice se většina pacientů nevyhne podstoupení kostní biopsie. Vzhledem k nedostatku randomizovaných studií zatím neexistuje jednotný konsenzus na terapii tohoto vzácného onemocnění (1). ●

## LITERATURA

- Buch K, Thuesen ACB, Brøns C, Schwarz P. Chronic Non-bacterial Osteomyelitis: A Review. *Calcif Tissue Int* 2019; 104(5): 544–553. doi: 10.1007/s00223-018-0495-0
- Bouchalová K, Fráňová J, Schüller M, Skotáková J, Macků M. Chronická rekurentní multifokální osteomyelitida (CRMO) v dětském věku – přehled a vlastní výsledky. *Čes. Revmatol.* 2019; 27(3): 116–124.
- Silber CCG, Greschik J, Gesell S, Grote V, Jansson AF. Chronic non-bacterial osteitis from the patient perspective: a health services research through data collected from patient conferences. *BMJ Open* 2017; 7(12): e017599. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017599
- Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, Mellins E, Fuhlbrigge R. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 8th ed. Elsevier, Inc 2020.
- Manaster BJ. *Diagnostic Imaging. Musculoskeletal: Non-Traumatic Disease*. Second edition. Elsevier 2016.
- 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
- Grassi W, Filippucci E, Carotti M, Salaffi F. Imaging modalities for identifying the origin of regional musculoskeletal pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2003; 17(1): 17–32. doi: 10.1016/S1521-6942(02)00099-2
- Major NM, Anderson MW. *Musculoskeletal MRI*. Third. Elsevier Inc 2019.
- Padhani AR, Gogbashian A. Bony metastases: assessing response to therapy with whole-body diffusion MRI. *Cancer Imaging* 2011; 11(1A): S129–S154. doi: 10.1102/1470-7330.2011.9034
- Messiou C, Collins DJ, Morgan VA, deSouza NM. Optimising diffusion weighted MRI for imaging metastatic and myeloma bone disease and assessing reproducibility. *Eur Radiol* 2011; 21(8): 1713–1718. doi: 10.1007/s00330-011-2116-4
- Nonomura Y, Yasumoto M, Yoshimura R, et al. Relationship between bone marrow cellularity and apparent diffusion coefficient. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13(5): 757–760. doi: 10.1002/jmri.1105
- Leclair N, Thörmer G, Sorge I, Ritter L, Schuster V, Hirsch FW. Whole-Body Diffusion-Weighted Imaging in Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis in Children. Zhang H, ed. *PLoS One* 2016; 11(1): e0147523. doi: 10.1371/journal.pone.0147523
- Skotáková J, Červinková I, Šenkyřík J, Seehofnerová A, Schüller M. Význam MR vyšetření u diagnózy chronické rekurentní multifokální osteomyelitidy. *Ces Radiol* 2017; 71(3): 197–200.
- Hofmann SR, Kapplusch F, Girschick HJ, et al. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO): Presentation, Pathogenesis, and Treatment. *Curr Osteoporos Rep* 2017; 15(6): 542–554. doi: 10.1007/s11914-017-0405-9
- Schnabel A, Range U, Hahn G, Berner R, Hedrich CM. Treatment Response and Longterm Outcomes in Children with Chronic Nonbacterial Osteomyelitis. *J Rheumatol* 2017; 44(7): 1058–1065. doi: 10.3899/jrheum.161255