

VÝZNAM MR VYŠETŘENÍ U DIAGNÓZY CHRONICKÁ REKURENTNÍ MULTIFOKÁLNÍ OSTEOMYELITIDA

THE IMPORTANCE OF MR EXAMINATION IN THE DIAGNOSIS OF CHRONIC RECURRENT MULTIFOCAL OSTEOMYELITIS

přehledový článek

Jarmila Skotáková¹
Ivana Červinková¹
Jan Šenkyřík¹
Anna Seehofnerová¹
Marcel Schüller²

¹Klinika dětské radiologie LF MU
a FN, Brno

²Pediatrická klinika LF MU a FN, Brno

Přijato: 15. 9. 2017.

Korespondenční adresa:

doc. MUDr. Jarmila Skotáková, CSc.
Klinika dětské radiologie PDM FN
Černopolní 9, 613 00 Brno
e-mail: jskotakova@fnbrno.cz

Hlavní stanovisko práce

Článek se zabývá současnými trendy v diagnostice chronické rekurentní multifokální osteomyelitidy.

SOUHRN

Skotáková J, Červinková I, Šenkyřík J, Seehofnerová A, Schülle M. Význam MR vyšetření u diagnózy chronické rekurentní multifokální osteomyelitida

Článek upozorňuje na výskyt velmi vzácného onemocnění – chronické rekurentní multifokální osteomyelitidy (CRMO, označované též nebakteriální osteomyelitida NBO). Cílem je diskutovat význam magnetické rezonance (MR) ve vyšetřovacím algoritmu tohoto nebakteriálního kostního zánětlivého onemocnění.

Typicky se CRMO vyskytuje u dětí a adolescentů s incidencí přibližně 1/1 milion dětí a adolescentů/1 rok (1, 2). Přestože se CRMO často klinicky manifestuje jako unifokální postižení, jedná se ve většině případů o onemocnění multifokální. Ke stanovení správné diagnózy jednoznačně přispívá vyšetření MR, a to zejména celotělové MR (WBMR), které díky své vysoké senzitivitě a dostatečné velikosti vyšetřovaného pole informuje o rozsahu zánětlivého postižení kostní dřevě. Z našich zkušeností vyplývá, že WBMR je vhodným nástrojem jak pro diagnostiku CRMO, tak pro monitoraci léčebné odpovědi zvolené terapie. Autoři předpokládají, že MR diagnostika CRMO může v některých případech nahradit diagnostickou kostní biopsii. Nadále však zůstává otázkou k diskusi, po jak dlouhou dobu je nutné děti s CRMO pomocí WBMR sledovat.

Klíčová slova: CRMO, děti a adolescenti, skiagramy, celotělové MR.

Major statement

The article deals with current trends in the diagnosis of chronic recurrent multifocal osteomyelitis.

SUMMARY

Skotáková J, Červinková I, Šenkyřík J, Seehofnerová A, Schülle M. The importance of MR examination in the diagnosis of chronic recurrent multifocal osteomyelitis

The aim of the article is to draw attention to a rare condition – chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). The main aim is to discuss the importance of using WBMRI (whole body MRI) in diagnostic algorithm.

CRMO is a typical disease in childhood and adolescence with an incidence of 1 case in 1 million children per year. Despite the word “multifocal” in its name, CRMO has often only unifocal clinical manifestation. MRI and especially WBMRI with large field of view and high sensitivity for bone marrow oedema contributes conclusively to correct diagnosis. We can say from our experience that WBMRI is also a suitable method for treatment response evaluation. Authors believe WBMRI can replace diagnostic bone biopsy in some cases.

Nevertheless, there is no specified recommendation on how long to follow up the patient with WBMRI.

Key words: CRMO, children, X-rays, WBMRI.

Konflikt zájmů: žádný.

ÚVOD

Chronická rekurentní multifokální osteomyelitida (CRMO) je vzácné nebakteriální kostní zánětlivé onemocnění postihující primárně děti a adolescenty, které bylo poprvé popsáno v roce 1972 (Giedion et al.). Incidence tohoto onemocnění je nízká, pohybuje se kolem 1/1 milion dětí a adolescentů/1 rok (1, 2). Diagnostika je obtížná a často zdloouvá. Do popředí se v rámci diagnostického algoritmu CRMO dostává celotělové MR vyšetření, které odhaluje rozsah a typický obraz polyostotického postižení.

CRMO – KLINICKÝ A RADIOLOGICKÝ OBRAZ

Chronická rekurentní multifokální osteomyelitida je nebakteriální zánět s polyostotickým postižením (označovaný také jako aseptická multifokální osteitida nebo NBO). Epizody systémového zánětu se objevují v důsledku dysfunkce imunitního systému bez účasti specifických autoprotilátek, patogenů nebo antigen-specifických T buněk (3). CRMO je proto považována za autoinflatorní onemocnění. Nezřídka bývá sdružena s autoimunitními onemocněními, jako je např. Crohnova choroba, granulomatóza s polyangiitidou (dříve Wegenerova granulomatóza), psoriáza, nebo tvoří součást pediatrické formy SAPHO (synovitis, akné, pustulosis, hyperostosis, osteitis).

CRMO se vyskytuje v různých věkových kategoriích, postihuje malé děti a adolescenty. Největší publikovaný soubor v rámci kohortové studie francouzských autorů (8) zahrnuje 178 pacientů (123 dívek, 55 chlapců). Průměrný věk pacientů při stanovení diagnózy byl v této studii $10,9 \pm 2,9$ roků. Další autoři uvádějí průměrný věk dětí s CRMO podstatně nižší: 4,7 roků (9). Incidence CRMO je velmi nízká, pohybuje se od 1 (1) do 4/ milion dětí a adolescentů (2).

Klinicky se CRMO projevuje bolestí, někdy otokem a omezením hybnosti postižené oblasti. Bolest se může zhoršovat v noci (4). Symptomy u neléčených stavů mohou trvat i roky. Velmi často je klinická manifestace CRMO monoostotická i přesto, že se jedná typicky o polyostotické onemocnění. Monoostotický proces se vyskytuje výjimečně.

Wippf et al. (8) rozdělili soubor pomocí klastrové analýzy podle závažnosti do tří skupin:

1. skupina zahrnovala výhradně chlapce s multifokálním postižením a projevy zánětu – nejhorší prognóza
2. skupinu tvořily především dívky s monoostotickým postižením, výjimečným postižením klíční kosti a projevy zánětlivého onemocnění – nejlepší prognóza
3. skupinou byly převážně dívky s polyostotickým postižením a zánětlivými projevy s dobrou prognózou, ale delším setrváním na léčbě

V současnosti stále neexistuje suverénní test nebo vyšetření ke stanovení diagnózy CRMO. Laboratorní změny nejsou u CRMO specifické: hodnoty CRP a FW mohou být zvýšené, ale i normální (5). Skiagrafický nálezu může být negativní (6). V souboru publikovaném von Kalle et al. (7) byl negativní radiografický nálezu popisován až u 50 % případů.

Cílené MR vyšetření a celotělové MR (WBM – whole body MR) je zobrazovací metoda s nejvyšší senzitivitou pro

detekci ložiskové patologie kostní dřeni s podílem edému. Dosud však není stanovený jednotný protokol vyšetřování na MR. Pro celotělové MR vyšetření je vhodná STIR sekvenec (short tau inversion recovery) v koronální rovině (obr. 1). Vyšetření se běžně provádí vleže na zádech. Je vhodné, aby si pacient položil ruce na stehna („jako do kapes“), aby bylo možné hodnotit skelet horních končetin v celém rozsahu. Autoři článku se domnívají, že pro posouzení signálu axiálního skeletu je vhodné doplnit STIR sekvenci v sagitální rovině (obr. 2). Arnoldi (10) doporučuje vedle STIR sekvenec i T1SE sekvenci v koronální rovině a DWI v axiální rovině (obr. 3). Laclair et al. (11) vedle STIR sekvenec v koronální a axiální rovině doporučuje i DWI (diffusion weighted imaging) v axiální rovině a měření ADC map (apparent diffusion coefficient). ADC hodnoty jsou u pacientů s CRMO zvýšené. MR prokáže i klinicky nemá ložiska (7). Merlini et al. (12) srovnávají 3D IR T2 sekvenci s protokolem zahrnujícím DWI, T1 TSE a STIR 3D IR (tzv. 3S) s výsledkem, že senzitivita obou protokolů je srovnatelná.

Arnoldi (10) vytvořil radiologický index pro NBO (non bacterial osteitis), tzv. RINBO – radiologický index pro NBO, s hodnocením radiologicky aktivních a neaktivních lézí. RAL – radiologicky aktivní léze jsou ve STIR sekvenci hypersignální, v T1 hyposignální. Radiologicky neaktivní léze (RNAL) nejsou ve STIR sekvenci patrné, v T1 mají nižší intenzitu signálu než okolní svaly. Dále posuzuje edém měkkých tkání v okolí ložiska a jeho velikost. Léze v koronální rovině menší než 10 mm jsou považovány za malé, léze velikosti 10–100 mm jsou klasifikovány jako „moderate lesions“, léze větší než 100 mm jsou definovány jako velké.

Je žádoucí doplnit skiagramy oblastí s pozitivitou na WBM. Při nález signálních změn v obratlových tělech je nemoc hodnocena jako RAL, při nález kompresivní fraktury jako chronické postižení.

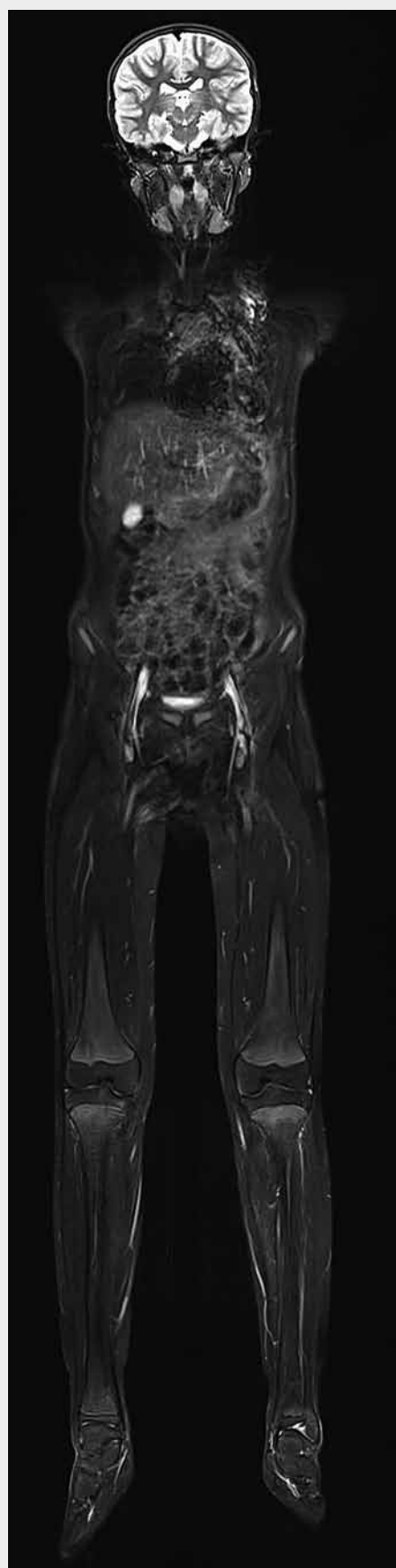
U pacientů s CRMO jsou v rámci multifokálních změn predominantně postiženy pánev, klouby dolní končetiny včetně kyčelních kloubů a oblast ramenního pletence, zejména klíční kosti (7). Jako typický se uvádí nálezu stranově symetrických lézí.

Von Kalle et al. (7) udává v 75 % případů nálezu multifokálních STIR hyperintenzních ložisek v metafýzách, juxtaepifyzárně na kostech dolních končetin, symetrické bilaterální postižení nebo další léze páteře, pánve, klíční kosti a/nebo hrudní kosti (obr. 4). Při nález dvou z těchto MR změn je diagnóza CRMO vysoce suspekt. Zbývajících 25 % (z 53) dětí nemělo nálezu na metafýzách dolních končetin. V těchto případech je nálezu při WBM vysoce suspekt z CRMO, ale méně specifický. V 75 % případů bylo nalezeno až osm ložisek postižení kostní dřeni.

V roce 2014 byla navržena **Bristolská kritéria** pro stanovení diagnózy CRMO (13):

Bristolská kritéria zahrnují přítomnost typických klinických (a) a radiologických (b) nálezů na více než jedné kosti (klíční kost může být postižena izolovaně), bez signifikantně zvýšených zánětlivých markerů, nebo typický klinický a radiologický nálezu na jedné kosti plus zánětlivé změny při kostní biopsii bez bakteriálního růstu.

- a) Typický klinický nálezu zahrnuje bolest kosti s lokálním otokem nebo bez něj a současnou absencí významných lokálních nebo systémových příznaků zánětu či infekce.
- b) Typické radiologické nálezu na skiagramu zahrnují kombinaci lytických a sklerotických změn s případnou novotvor-



▲ Obr. 1



▲ Obr. 2



▲ Obr. 3



▲ Obr. 4

Obr. 1. Celotělové MR vyšetření v koronální rovině – STIR sekvence
Fig. 1. WBMRI in coronal plane – STIR sequence

Obr. 2. MIP rekonstrukce difuzního vážení (DWI)
Fig. 2. MIP reconstruction of DWI

Obr. 3. Celotělové MR vyšetření v sagitální rovině – STIR sekvence
Fig. 3. WBMRI in sagittal plane – STIR sequence

Obr. 4. Skiagram klíčních kostí
Fig. 4. X-ray of both clavicles

bou kosti. V MR obraze bývají patrné známky edému kost-

ní dřevě, variabilně obraz expanze postižené kosti, lytické léze nebo periostální reakce.

Používání Bristolských kritérií v široké klinické praxi doporučuje i Roderick (14). V některých případech může jejich použití při stanovení definitivní diagnózy CRMO znamenat odklon od nutnosti biopsie.

V diagnostické rozvaze je proto významná korelace nálezů MR vyšetření s odpovídajícím nálezem klinickým. Jestliže je diagnóza CRMO z těchto vyšetření stále nejasná, doporučuje se biopsie k verifikaci ložiskové patologie. MR je podle řady autorů i metodou volby pro monitorování léčebné odpovědi CRMO (16).

V diferenciální diagnostice je nutné vyloučit maligní onemocnění, jako například Langerhansovu histiocytózu (LCH), a to zejména u nálezů obrazu vertebra plana. U LCH bývá postižena lebka, asymetricky diafýzy dlouhých kostí, eventuálně hypofýza. Dále do diferenciální diagnostiky CRMO patří bakteriální osteomyelitida, bakteriální spondylitida a spondylodiscitida. U těchto diagnóz bývají na MR vyšetření patrné edematózní změny přilehlých měkkých tkání. Sacroileitida postihuje kortex a dřev přiléhající ke kloubu, ale neextenduje do hlubších částí kosti křížové. Při rozvoji bolestivé skoliózy je nutné vyloučit maligní onemocnění, pyogenní infekci nebo

atypickou lokalizaci juvenilní artritidy. Rozvoj sekundární skoliózy u 15leté dívky s CRMO popsal Armstrong (15).

Při recidivě potíží nebo jejich zhoršování je nutné vyloučit maligní onemocnění (např. maligní lymfoproliferativní onemocnění). V těchto případech je plně indikovaná kostní biopsie patologického ložiska kostní dřev. V komplexní diagnostice má své místo scintigrafie skeletu a PET/CT (6).

ZÁVĚR

CRMO je ojedinělé onemocnění, stanovení diagnózy bývá obtížné a zdoluhavé. Většina dětí podstoupí kostní biopsii. Autoři chtějí upozornit na možnost využití MR vyšetření, eventuálně celotělového MR vyšetření, které může přispět k časnému stanovení diagnózy v některých případech i bez biopsie. Je výhodné v iniciální fázi onemocnění, protože může prokázat polyostotické postižení skeletu s klinicky i radiologicky němými ložisky a tím stanovení diagnózy a zahájení adekvátní léčby podstatně urychlit. Velkou výzvou je otázka, jak dlouho děti s CRMO kontrolovat pomocí WBMR.

LITERATURA

1. Alshammari A, Usmání S, Elgazzar AH, Ashkanani RA. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: a multidisciplinary approach is needed to establish a diagnosis. *World J Nucl Med* 2013; 12(3): 120–123.
2. Jansson AF, Grote V. ESPD Study group. Nonbacterial osteitis in children: data of German incidence surveillance study. *Acta Paediatr* 2011; 100 (8): 1150–1157.
3. Roderick MR, Ramanan AV. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Adv Exp Med Biol* 2013; 764: 99–107.
4. Ferguson PJ, Sandu M. Current understanding of the pathogenesis and management of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14: 130–141.
5. Quon JS, Dzus AK, Leswick DA. Case study: chronic recurrent multifocal osteomyelitis in the femoral diaphysis of a young female. *Case Rep Radiol* 2012; 2012: 515–761.
6. Somer LD, Pans S, Wouters C. A86: total body MRI, a guide to diagnosis in patients with osteo-articular pain and inflammation. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66(Suppl 11): S119.
7. von Kalle T, Heim N, Hospach T, Langendörfer M, Winkler P, Stuber T. Typische muster des Knochenbefalls in der Ganzkörper – MRT von Patienten mit chronisch rekurrender multifokaler osteomyelitis (CRMO) *Fortschr Röntgenstr* 2013; 185 (7): 655–661.
8. Wipf J, Constantino F, Lemelle I, Pajot C, Duquesne A, Lorrot M, Faye A, Bader-Meunier B, Brochard K, Despert V, Jean S, Grall-Lerosey M, Marot Y, Nouar D, Pagnier A, Quartier P, Job-Deslandre C. A large national cohort of French patients with chronic recurrent multifocal osteitis. *Arthritis Rheumatol* 2014; Dec 29. doi:10.1002/art.39013
9. Korchi AM, Hanquinet S, Anoshiravani M, Merlini L. Whole – body magnetic resonance imaging: an essential tool for diagnosis and work up of non-oncological systemic disease in children. *Minerva Pediatr* 2014; 66(3): 169–176.
10. Arnoldi AP, Schlett CL, Douis H, Geyer LL, Voit AM, Bleisteiner F, Jansson AF, Weckbach S. Whole-body MRI in patients with Non-bacterial osteitis: Radiological findings and correlation with clinical data. *Eur Radiol* 2016, doi:10.1007/s00330-016-4586-x
11. Leclair N, Thörmer G, Sorge I, Schuster V, Hirsch FW. Whole-body diffusion weighted imaging in chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children. *PloS One* 2016; 11(1): e0147523. doi:10.1371/journal.pone.0144523
12. Merlini L, Carpentier M, Ferrey S, Anoshiravani M, Poletti PA, Hanquinet S. Whole body MRI in children: Would a 3D STIR sequence alone be sufficient for investigating common paediatric conditions? A comparative study. *Eur J Radiol* 2017; 88: 155–162.
13. Ramanan AV, Roderick M, Shah R, Finn A. A75: Proposal of the Bristol Criteria for the Diagnosis of Chronic Non-bacterial Osteitis from a cohort of 41 patients. *Arthritis and Rheumatology* 2014; 66(Suppl 11): S107. doi:10.1002/art.3849
14. Roderick MR, Shan R, Rogers V, Finn A, Ramanan AV. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) – advancing the diagnosis. *Pediatr Rheumatol Online* 2016; 14(1): 47.
15. Armstrong A, Upadhy N, Saxby E, Pryce D, Steele N. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis causing an acute scoliosis. *Case Rep Pediatr* 2013; 2013: 649097.
16. Voit AM, Arnoldi AP, Douis H, Bleisteiner F, Jansson MK, Reiser MF, Weckbach S, Jansson AF. Whole-body Magnetic Resonance Imaging in Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis: Clinical Longterm Assessment May Underestimate Activity. *J Rheumatol* 2015; 42(8): 1455–1462.