



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Romatoloji B.D. Olgu
Sunumu

07.07.2022

Dr. Gökberk Özcan

Doç. Dr. Hafize Emine Sönmez





► 11 yaşı 3 ay

► Erkek

► Sağ ayak ağrısı

- Bilinen bir hastalığı olmayan hasta sağ ayak ağrısı olması nedeni ile ortopedi bölümüne başvurmuş.
- Severe hastalığı olabileceği söylenmiş. Aktif spor yaptığı için spora bağlanmış. İstirahat ve NSAİ ile takibe alınmış. Önceki gün efor sarf ettiyse ertesi gün okula topallayarak gidiyormuş. Şikayeti devam ettiği için tarafımıza başvurmuş.

Severe hastalığı



Severe hastalığı, kalkaneus (topuk kemiği) arkasında bulunan büyüme plağının kanlanma bozukluğuna bağlı gelişen aseptik nekrozudur ve çocuklarda topuk ağrısının en sık nedenidir. Özellikle 8-15 yaşlarında, çok aktif, atletik ve kilolu erkek çocuklarında ve gençlerde daha sık görülür.

Özgeçmiş

- Prenatal: Anne gebelik takiplerine düzenli olarak gitmiş, takiplerinde patoloji saptanmamış.
- Natal: 39 GH'nda, 3430 gram, C/S ile doğum
- Postnatal: YDYBÜ yatış öyküsü yok. Fototerapi öyküsü yok.
- Aşılar: Rutin aşılarını zamanında ve eksiksiz olmuş.
- Allerji: Yok
- Operasyon: Yok

Soygeçmiş

- Anne: 40 yaş, sağ-sağlıklı
- Baba: 44 yaş, sağ-sağlıklı
- Anne ve baba arasında akrabalık yok.
- Düşük, ölü doğum öyküsü yok.
- 1. çocuk: Hastamız
- Teyze kızında romatolojik hastalık var.

Fizik Muayene

- ▶ Cilt: Turgor-tonus doğal. Ödem, ikter, siyanoz, peteşi-purpura, pigmentasyon bozukluğu yok.
- ▶ Baş-boyun: Dismorfik yüz görünümü yok. Orofarenks doğal. Oral aft yok.
- ▶ Kardiyovasküler: S1, S2 doğal. S3 yok, üfürüm yok.
- ▶ Solunum sistemi: her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor. Retraksiyon yok. Dinlemekle ral, ronküs, ekspiryum uzunluğu yok.
- ▶ Gastrointestinal sistem: batın normal bombelikte. Barsak sesleri doğal. Palpasyonla defans, rebound yok. Hepatomegali ve splenomegali yok.
- ▶ Genitoüriner sistem: Haricen erkek. Anomali yok.
- ▶ Nöromusküler sistem: Nörolojik muayene doğal.
- ▶ Ekstremiteler: Kas kitlesi ve tonusu doğal. Deformite yok. Sakoiliak hassasiyet yok. Faber negatif, fader negatif

- Boy: 150 cm (75p)
- Vücut ağırlığı: 39 kg (50-75p)
- Vital bulgular:
 - Kan basıncı: 100/60 mmHg
 - KTA: 90/ dk
 - SS: 20/dk
 - VS: 36,6 °C

- ▶ Total Protein - 71 g/L
- ▶ Albumin - 46 g/L
- ▶ ALT (SGPT) - 21 U/L
- ▶ AST (SGOT) - 30 U/L
- ▶ ALP - 228 U/L
- ▶ GGT - 12 U/L
- ▶ LDH - 279 U/L
- ▶ Total Bilirubin - 0,52 mg/dL
- ▶ Direkt Bilirubin - 0,16 mg/dL
- ▶ İndirekt Bilirubin - 0,36 mg/dL

- ▶ Ürea - 31 mg/dL
- ▶ BUN - 14 mg/dL
- ▶ Kreatinin - 0,42mg/dL
- ▶ Açlık Kan Şekeri - 100 mg/dL
- ▶ D. Sodyum - 136 mmol/L
- ▶ Potasyum - 4,49 mmol/L
- ▶ Klor - 101 mmol/L
- ▶ D. Kalsiyum - 9,79 mg/dL
- ▶ Fosfor - 3,07 mg/dL
- ▶ Magnezyum - 2,15 mg/dL
- ▶ Ürik asit - 2,7 mg/dL
- ▶ **CRP - 1,55 mg/L**
- ▶ **Sedimentasyon : 4 mm/saat**

- ▶ WBC: 13850 /mm³
- ▶ ANS: 10900 /mm³
- ▶ HGB: 13,7 g/dl
- ▶ PLT: 286,000 /mm³
- ▶ MCV: 77 fl
- ▶ Periferik Yayma : Atipik Hücre yok

- ▶ Tam idrar Tetkiki
 - ▶ ph: 7.5
 - ▶ Dansite : 1026
 - ▶ Lökosit : Negatif
 - ▶ Kan : Negatif
 - ▶ Nitrit : Negatif
 - ▶ Protein: Negatif

Ek tetkik ?
Ön Tanı ?

- ▶ IgA - 1,4 g/L
- ▶ IgG - 10,51 g/L
- ▶ IgM - 1,53 g/L
- ▶ Anti CCP - < 0,5 U/mL
- ▶ Anti HAV IgG - 5,69 POZİTİF(+)
- ▶ Anti HAV IgM - 0,15 NEGATİF(-)
- ▶ Anti HBs - 33,4 IU/L
- ▶ Anti HCV - 0,08 NEGATİF(-)
- ▶ Anti HIV - 0,05 NEGATİF(-)
- ▶ Anti nükleer antikor (ANA) - NEGATİF(-)

- ▶ Brucella Coombs - NEGATİF(-)
- ▶ Brucella Tüp Aglütinasyonu (Wright) - NEGATİF(-)

Görüntüleme

- ▶ **MR Sağ Ayak:** Her iki ayakta talus, kalkaneus ve talar kemiklerde osteit ile uyumlu kemik iliği ödemi izlenmektedir. Artrit ile uyumlu bulgu saptanmamıştır. Öncelikle rekürren multifokal osteomyelit olduğu düşünüldü.
- ▶ **Sakroiliak MR:** Sakrumda bilateral sakroiliak eklem düzeyinde medüller ödem ile uyumlu T2A sinyal artışı izlenmektedir. Bilateral asetabulumda asetabular çatıda medüller ödem ile uyumlu T2 sinyal artışı izlenmektedir. Her iki torakanter majörde medüller ödem ile uyumlu T2 sinyal artışı izlenmektedir. Bilateral spina iliaka posteriorlarda medüller ödem ile uyumlu T2 sinyal artışı izlenmektedir.
- ▶ **Vertebra MR:** C3-C7 düzeyleri arasında servikal vertebra korpus yükseklikleri hafif azalmış, intervertebral disk mesafeleri göreceli artmış görünümündedir. Servikal lordoz, torasik kifoz ve lomber lordoz hafif düzleşmiştir. T9 vertebra korpusunda inferior kesiminde azalmış T1 sinyali izlenmektedir. T2'de de bu düzeyde hafif sinyal artışı görülmektedir. Medüller ödem olarak düşünüldü. Tüm düzeylerde kemik iliği sinyali de hafif heterojendir. Lomberde alt torakal-lomberde torakalde en belirgin T12'de lomberde en belirgin L2-3 düzeyinde hafif yükseklik azalması ve intervertebral disk mesafelerinde göreceli artış izlenmektedir.







Kronik Rekürren Multifokal Osteomyelit

- ▶ Kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit (CRMO) osteolitik, hiperosteotik ve osteosklerotik kemik lezyonları ile karakterize inflamatuvar bir kemik hastalığıdır.
- ▶ Kronik bir hastalıktır, ancak remisyon ve alevlenme dönemleri ile seyreder.
- ▶ Ortalama başlangıç yaşı 9'dur, kız/erkek oranı 2:1'dir.
- ▶ Erişkin romatologlarca tanımlanan SAPHO (sinovit, akne, püstülozis, hiperosteozis, osteomyelit) ya da CNO(Kronik non-bakteriyel osteomyelit) sendromların çocukluk dönemi formu olarak tanımlanabilir.

Patogenez

- ▶ CRMO'nun mikrobial enfeksiyon ve kolonizasyon ile ilişkilendirilmesi ve antibiyotik kullanımı nadiren klinik veya radyolojik iyileşme ile sonuçlanmıştır. Antibiyotik kullanımı sonucunda remisyona giren vakalarda makrolid grubunun antienflamatuar etkisi de dikkat çekmektedir.
- ▶ CRMO ile diğer otoinflamatuvar hastalıkların ilişkisi literatürde çok sayıda çalışmada gösterilmiştir.
- ▶ Sitokin imbalansı CRMO patogenezinde öne çıkan faktör olarak görülmektedir. IL-9, IL-10, IL-18 gibi anti-inflamuar sitokinlerin az üretildiği ve IL-1b, IL-6, TNF-a gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin fazla üretildiği gösterilmiştir. Hastalıktaki bu imbalans sonucunda gelişen osteoklast aktivasyonu ile kemik tutulumu ilişkilendirilmiştir.

Patogenez

- ▶ Tek gen defekti ile ilişkilendirilemese de gen mutasyonları ile klinik manifestasyon bazı CRMO vakalarında gösterilmiştir.
- ▶ **Majeed sendromu;** konjenital diseritropoetik anemi, nötrofilik dermatoz ve radyolojik/histolojik bulgularla başlayan CRMO benzeri kemik inflamasyonu ile karakterizedir. Bu sendromda LPIN2 gen mutasyonu sorumlu tutulmaktadır.
- ▶ **IL-1 reseptör antagonisti eksikliği(DIRA);** hayatın ilk ilk haftalarında ortaya çıkan püstüler raş ve steril osteit/periostit ile karakterizedir. İnterlökin 1 antagonistini kodlayan IL1RN genindeki mutasyon sorumlu tutulmaktadır.

Tanı

- Spesifik biyomarker olmaması nedeniyle CRMO bir dışlama tanısıdır. Osteosarkom, Ewing sarkom, lösemi, lenfoma, iskelet metastazı gibi malign durumlar haricinde enfeksiyon, travma, diğer immün durumlar dışlandıktan sonra CRMO tanısı düşünülmelidir.
- Jansson ve Bristol kriterleri olarak iki ayrı tanı kriter seti kullanılabilir.

Jansson

Majör:

- Radyolojik olarak kanıtlanmış osteolitik/sklerotik kemik lezyonları
- Multifokal kemik lezyonları
- Palmaplantar püstülozis psöriazis
- İnflamasyon, skleroz ya da fibröz içeren steril kemik biyopsisi

Minör:

- Normal tam kan sayımı ve hastanın genel durumunun iyi olması
- CRP ve sedimentasyonda hafifi-orta düzeyde yükseklik
- Takip süresinin 6 aydan uzun olması
- Hiperosteoz
- 1. ya da 2. düzey akrabalarda otoimmün hastalık öyküsü
- 2 majör ya da 1 majör+3 minör kriter ile CRMO tanısı konmaktadır.

Bristol

Tipik klinik bulgular(kemik ağrısı+lokal kemik şişliği+inflamatuvar bulgular), radyolojik bulguların varlığı ve aşağıdaki kriterlerden birisinin varlığı ile tanı konulabilir.

- ▶ CRP<30 mg/L olmasına rağmen birden fazla kemik tutulumu olması
- ▶ Antibiyoterapi altında değilken kemik biyopsisinde bakteriyel tutulum olmaksızın inflamatuvar değişiklikler olması

Klinik Prezantasyon

- ▶ Ağrılı kemik lezyonları tüm iskelet sisteminde tutulum gösterebilir. En sık uzun kemiklerin metafizleri, pelvis, omuz, vertebra, mandibula, klavikula tutulmaktadır.
- ▶ Spinal tutulum vertebra gövde çökme ya da fraktürüne yol açabilmektedir.
- ▶ Tipik klinik prezantasyon; ateş olsun ya da olmasın lokal kemik ağrısının varlığıdır.
- ▶ Kemik ağrısı genellikle geceleri daha fazladır.
- ▶ Kemik ağrısı genellikle subakut başlangıçlıdır, ancak akut da olabilmektedir.

Klinik Prezantasyon

- ▶ %40 hastada tutulum simetriktir.
- ▶ Semptomlar birkaç ay ile yıl arasında değişen sürede devam ederek erişkinlik dönemine kadar ulaşabilir.
- ▶ Semptomlar tek/çok sayıda kemik tutulumu ve aralıklı/sürekli olarak değişkenlik gösterebilir.
- ▶ Artrit ve sinovit genellikle etkilenen kemiğin proksimalinde ortaya çıkar, ancak uzak bir bölgede de ortaya çıkabilir.
- ▶ Çoğu çocuk hasta halsizlik/çabuk yorulmadan şikayet eder, ancak hastaların genel durumu iyidir.

Klinik Prezantasyon

- ▶ Ekstraosseöz klinik bulgular hastaların 1/3'ünde ortaya çıkar; kemik, gastrointestinal, oküler yada kardiyak tutulum görülebilir. Ayak tabanında ya da el ayasında püstüler raş görülebilir.
- ▶ Kötü prognoz kriterleri; erkek cinsiyet, semptom başlangıcı ile tanı arasındaki sürenin uzun olması, tanıdan önce multifokal lezyon varlığıdır.

Kemik Biyopsisi

- ▶ Kemik biyopsisi yerine radyolojik ve moleküler testler son dönemde tercih edilmektedir. Ancak kemik biyopsisi tanıda altın standart olarak yerini konumaktadır.
- ▶ Hücresel tutulum hastalık evresi ile yakından ilişkilidir.
- ▶ Erken dönem lezyonlarda nötrofil hakimiyeti, osteoklast aktivitesine bağlı artmış kemik rezorpsiyonu, abse formasyonu görülebilir.
- ▶ CRMO'lu hastaların kemik biyopsisinde mast hücre infiltrasyonunun yanı sıra serumda artmış mast hücre kimaz düzeyi de görülmektedir.

Kemik Biyopsisi

- ▶ Monosit, makrofaj, lenfosit ve plazma hücrelerini içeren karışık inflamasyon varlığı hastalığın ileri tutulum evrelerinde görülebilir.
- ▶ Erken inflamasyon yaklaşık 6 ay kadar sürmektedir, ardından gelen lenfositik/plazma hücreli fazı ise yıllarca sürebilmektedir.
- ▶ Yıllarca süren kemik inflamasyonu sonucunda fibrozis gelişmektedir.

Radyoloji

- ▶ Radyolojik bulgular sabit değildir, hastalığın progresyonu boyunca değişim gösterirler.
- ▶ Erken hastalık döneminde röntgen normal olabilir. İleri dönemlerde progresif skleroz ve kemiğin kortikal kalınlaşması görülebilir.
- ▶ Tedaviye erken başlandığında kemiğin tam iyileşmesi radyolojik olarak da görülebilir.
- ▶ Tüm iskelet sistemi MR görüntülemesi tercih edilen tanısal yöntemdir.
- ▶ MR'da T1 kemik iliği ödemi ve kasta daha düşük sinyal yoğunluğu tipik bulgulardır. Kemik genişlemesi, litik lezyonlar, periostal reaksiyon diğer bulgulardır.

Radyoloji

- Multifokal lezyonlar tanıda %89 oranında görülür. Ortalama lezyon sayısı 9,7 saptanmıştır. En sık tutulumu görülen kemik tibiadır.

CRMO hastalığı ile ilgili 3 farklı radyolojik patern tanımlanmıştır:

- Tibio-appendiküler multifokal patern: Klaviküler lezyon olmaksızın tibiada multifokal lezyon varlığı. Bu paternde daha fazla sayıda kemik tutulumu gözlenmiştir. Özellikle erkekleri tutar ve en kötü prognoza sahiptir.
- Klavikülospinal paucifokal patern: Tibial tutulum olmaksızın klavikula ve spinal tutulum varlığı.
- Tibioklaviküler patern: Senkronize klavikula ve tibia tutulumu. Spinal ya da tarsal kemik tutulumu olmadan distal tibial lezyon varlığı.

Laboratuvar

- ▶ Laboratuvar testleri hafif-orta düzeyde yükselmiş inflamasyon belirteçleri gösterebilir ya da tamamen normal bulunabilir.
- ▶ Laboratuvar bulguları ile spesifik klinik prezentasyonların ya da tedaviye yanıtın ilişkisi yoktur.
- ▶ LDH, ürik asit tetkiklerdeki yükseklikler malignite açısından araştırmaya yönlendirmelidir.
- ▶ Düşük albümin düzeyi eşlik eden inflamatuvar bağırsak hastalığını işaret edebilir.
- ▶ Antikor ya da HLA B27 +'liği bazı vakalarda gösterilmiştir.

Tedavi

- Gastrointestinal ya da kütanöz semptomların eşlik ettiği hastalarda multidisipliner tedavi yaklaşımı önerilmektedir.
- CRMO tedavisindeki amaçlar, ağrının giderilmesi, hastalık ilerlemesinin engellenmesi, etkilenen kemiklere kalıcı hasar oluşumunun engellenmesidir.
- Tedavide ilk tercih NSAİİ'lerdir.

2. düzey tedavi endikasyonları fonksiyon kaybına veya spinal tutulumu eşlik eden dirençli ağrı varlığıdır. Önerilen bazı ilaçlar:

- Konvansiyonel hastalık düzenleyici antiromatizmal ilaçlar(DMARDs): Metotreksat, sülfosalazin
- Biyolojik DMARDs: TNF-alfa inhibitörleri (Metotreksat ile birlikte kullanılabilir)
- Bisfosfanatlar

Tedavi

- Tüm tedavi yaklaşımları kısa süreli steroid(glukokortikoid) kullanımına imkan tanımaktadır.
- Yaygın kullanılsa da literatürde konvansiyonel DMARs ilaçların tedavideki faydası güçlü kanıt düzeyinde gösterilememiştir.
- TNF-alfa inhibitörleri içerisinde infliximab tedavisinin etkinliği gösterilmiştir. Palmopantar püstülozis ve diğer psöriazis çeşitlerinin gelişimi yan etki olarak görülebilmektedir. Etanercept ya da adalimumab seçeneklerinin kemik lezyonları ve cilt tutulumunu etkili şekilde tedavi ettiği gösterilmiştir.

Tedavi

- Çok sayıda vaka serisi bisfosfanatların CRMO tedavisinde efektif ve iyi tolere edilebilir olduğunu göstermiştir. Çocuklarda en yaygın kullanılan bisfosfanat pamidronattır. Pek çok otör pamidronatı ilk tercih tedavi seçeneği olarak önermektedir.
- Glukokortikoid tedavisi diğer tedavilerin yanında kısa süreli olarak kullanılabilir.
- Spinal tutulum varlığında spinal çökme ve ardından sekel olarak kalacak spinal deformiteyi önlemek için çoğu otör NSAİİ'ler yerine TNF-alfa inhibitörü, diğer biyolojik ajanlar ya da bisfosfanatları ilk tercih tedavi olarak önermektedir.

KLİNİK SEYİR

- ▶ Pamidronat tedavisine başlandı. İlk dozunu Çocuk Servisi'nde alarak taburcu edildi. 1 ay sonra tekrar pamidronat tedavisi planıyla çağırıldı.
- ▶ 3 ay sonra için görüntüleme planlandı.
- ▶ Kuzeni de CRMO iki çocuk için de ileri genetik inceleme planlandı.

Öğrenim Hedefleri

- ▶ Kronik rekürrent multifokal osteomyelit iskelet sistemindeki her kemiği tutabilen ağrılı kemik lezyonlarıyla karakterize otoimmün bir hastalıktır.
- ▶ Bir dışlama tanısıdır. MR tercih edilen görüntüleme yöntemidir.
- ▶ Erken tanı ve tedavi hastalığın ilerlesinin engellenmesinde temeldir.

Kaynaklar

- ▶ UpToDate article: **Chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO)/chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO)**
- ▶ Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: diagnosis and treatment
Fernando Moreno-Mateoa , Sofi´a Hidalgo Pereab and Karen Brandt One;
Curr Opin Pediatr 2021, 33:90-96

Teşekkürler