



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Romatoloji Bölümü

11 Temmuz 2024 Çarşamba
Uzm.Dr.N. Zeynep Özaslan

DOÇ.DR. HAFİZE EMİNE SÖNMEZ
DOÇ.DR. NİHAL ŞAHİN





Acta Medica Nicomedia

Cilt: 7 Sayı: 2 Haziran 2024 / Vol: 7 Issue: 2 June 2024
<https://dergipark.org.tr/tr/pub/actamednicomedia>

Araştırma Makalesi | Research Article

ÇOCUKLARDA KRONİK NON-BAKTERİYEL OSTEOMİYELİT: TEK MERKEZ DENEYİMİ

CHRONIC NONBACTERIAL OSTEOMYELITIS IN CHILDREN: A SINGLE CENTER EXPERIENCE

  Zeynep Özaslan^{1*},  Nihal Şahin¹,  Yonca Anık²,  Hafize Emine Sönmez¹

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye. ²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye.



Giriş



Kemik ağrısı, çocuklarda fizyolojik büyümenin neden olabileceği yaygın bir semptomdur, aynı zamanda organizmada bulunan patolojik süreçlerin bir sonucu olarak da gelişebilir.

Kronik non-bakteriyel osteomyelit (KNO), daha çok bilinen eski adı ile kronik rekürren (tekrarlayan) multifokal osteomyelit, potansiyel patojenik nedenlerden biridir.

Bağışıklık hücreleri tarafından sitokinlerin aşırı ekspresyonunun neden olduğu otoinflamatuar bir kemik hastalığıdır. Sıklıkla birden fazla odakta osteomyelit benzeri steril kemik lezyonları ile seyreder ^{2,3}.

Amaç



Kemik ağrısı ile gelen hastalarda;

- Enfeksiyöz osteomyelit,
- Septik artrit,
- Osteonekroz,
- Psoriatik artrit
- Neoplazmlar (lösemi, lenfomalar, Langerhans hücreli histiositoz, primer malign kemik hastalığı) ile ayırıcı tanıda yer alan KNO klinik pratikte çocuk hekimleri tarafından az bilinmektedir.
- Çalışmamızda amacımız KNO tanı, tedavi ve takip süreci ile ilgili tek merkezli klinik deneyimlerimizi paylaşarak farkındalık yaratmaktır.

Yöntem

- Kesitsel geriye dönük olarak Ağustos 2020-Eylül 2023 arasında,
- Çalışma grubuna Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı'nda KNO tanısı alan 0-18 yaş arası hastalar dahil edildi.
- Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışma için onay alındıktan sonra çalışmaya başlandı (Onay numarası ve tarihi: E-80418770-020-490041 sayılı 23.10.2023 evrak tarihli GOKAEK-2023/17.12).

Yöntem

Hastalığın tanısı Jannson ve ark.'nın^{1,2} oluşturduğu kriterlere göre belirlendi. Bu kriterlere göre; **2 majör veya 1 major ve 3 minor bulgu** varlığında KNO tanısı konuldu.

Major bulgular;

- 1) Kemiklerde radyolojik olarak gösterilmiş litik ve/veya sklerotik lezyonlar,
- 2) Birden çok kemikte
- 3) Palmoplantar püst varlığı,
- 4) Kemik biyopsisinde olmadan saptanan inflamasyon ve/veya fibrozis, skleroz saptanmasıdır.



Minör bulgular;

- 1) kan sayımının normal olması ve genel durumun iyi olması,
- 2) C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)'nin hafif-orta yüksekliği,
- 3) 6 aydan uzun gözlem süresi,
- 4) hiperostosis,
- 5) PPP veya psöriazis dışında diğer otoimmün hastalıkların varlığı,
- 6) Ailede 1. veya 2. derece akrabalarda otoimmün veya otoinflamatuvar hastalık veya KNO varlığıdır.

Yöntem

- ✓ Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, tanı yaşı),
- ✓ Aile hikayesi (akraba evliliği, ailede romatolojik hastalık varlığı),
- ✓ Klinik bulguları (KNO öncesi tanı, halsizlik, kemik ağrısı, ağrı zamanı ve paterni, lokalize ağrı varlığı, günlük aktivitede etkilenme, kemik deformitesi),
- ✓ Laboratuvar bulguları (beyaz küre sayısı, hemoglobin değeri, ESH, CRP, laktat dehidrogenaz [LDH], alkalen fosfataz [ALP], kalsiyum, fosfor, anti nükleer antikor [ANA], insan lökosit antijen [HLA]-B27)
- ✓ Kemik biyopsisi, kemik biyopsi kültür sonucu,
- ✓ Kemik mineral dansitometri (KMD), MRG sonuçları
- ✓ Hastaların aldıkları tedaviler, tedavileri kullanma süreleri, tedavi yanıtları, remisyon durumu, relaps durumu, etkilenen kemikler

Yöntem

- Hastalığın tedavi yanıtını değerlendiren standart bir yöntem olmadığı için,
- **Tedavi cevabı** klinik ve radyolojik bulguların gerilemesi ve akut faz reaktanlarının (AFR) gerilemesi,
- **Remisyon** ise herhangi bir klinik bulgu olmaması veya yeni bir odakta radyolojik bulgunun gelişmemesi,
- **Relaps**, klinik ve/veya radyolojik bulguların aynı veya farklı odakta tekrarlaması olarak tanımlandı.

İstatistik

- İstatistiksel analiz için SPSS software veri tabanı oluşturuldu. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilks) incelendi. Tanımlayıcı analizlerde, normal dağılıma uymayan ve ordinal değişkenler için ortanca (minimum-maksimum) değer kullanıldı. Kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi.

Bulgular

Çalışmaya 9 KNO tanısı alan hasta dahil edildi.

- ✓ Hastaların 3'ü (%33,3) kız, 6'sı (%66,7) erkekti.
- ✓ Hastaların ortalama tanı yaşları 11 (6,5-16) yılı.
- ✓ Semptom başlangıç yaşı 9,5 (6,3 -12,8) yıl idi.
- ✓ Tanı gecikme süresi 14,3 (2-36) ay idi.
- ✓ KNO tanısı öncesinde;

2 (%22,2) hastaya büyüme ağrısı, 1 (%11) hastaya juvenil idiyopatik artrit (JIA), 1 (%11) hastaya kronik osteomyelit tanısı, 1 (%11) hastaya osteoid osteoma ve 1 (%11) hastaya da Ewing tümörü ön tanısı konulmuştu. Geriye kalan 3 hastaya (%33,3) herhangi bir tanı konulamamıştı.

Bulgular

- Hastaların 1'inde (%11) ek romatolojik hastalık olarak ailevi Akdeniz ateşi (AAA) tanısı mevcuttu. *MEFV* (*Mediterranean FeVer*) gen analizi V726A/- idi. Hastaların hiç birisinde romatoloji dışı ek hastalık yoktu.
- Aile hikayesi incelendiğinde; akraba evliliği oranı %11 (n = 1), ailede romatolojik hastalık hikayesi %33,4 (n =3) idi.
- Akrabaların tanıları entezit ilişkili artrit, romatoid artrit ve KNO idi.

Bulgular

- **Klinik bulgular incelendiğinde;** hastaların 8'inde (%88,8) halsizlik ve kemik ağrısı vardı. Ayrıca bu 8 (%88,8) hastada günlük aktivitelerde etkilenme vardı. Yedi (%77,7) hastada ağrı sürekli iken 1 (%11) hastada ağrı sadece akşamları vardı. Bir hasta ise klavikulada şişlik nedeni ile başvurmuştu.
- **Fizik muayenede;** 7 (%77,7) hastada lokalize hassasiyet, 6 (%66,6) hastada artrit (kalça = 4, ayak bileği =2, diz = 2) ve 1 (%11) hastada da kemik deformitesi mevcuttu. Hastaların hiçbirinde kemik dışı KNO bulguları (cilt, barsak gibi) yoktu.
- **Tanı anında bakılan tetkiklerinde;** ortalama beyaz küre sayısı 7110 (6070-18300) mm³, hemoglobin 13 (11-15) gr/dL, trombosit sayısı 286000 (201000-556000) mm³, CRP 13 (0-76) mg/L, ESR 12 (3-58) mm/saat idi. Hastaların 6'sında (%66,7) CRP, 3'ünde (%33,3) ESR yüksekliği vardı. Bir (%11) hastada ANA pozitif, HLA-B27 ise 5 (%55,4) hastada bakılmıştı ve hepsi negatifti.

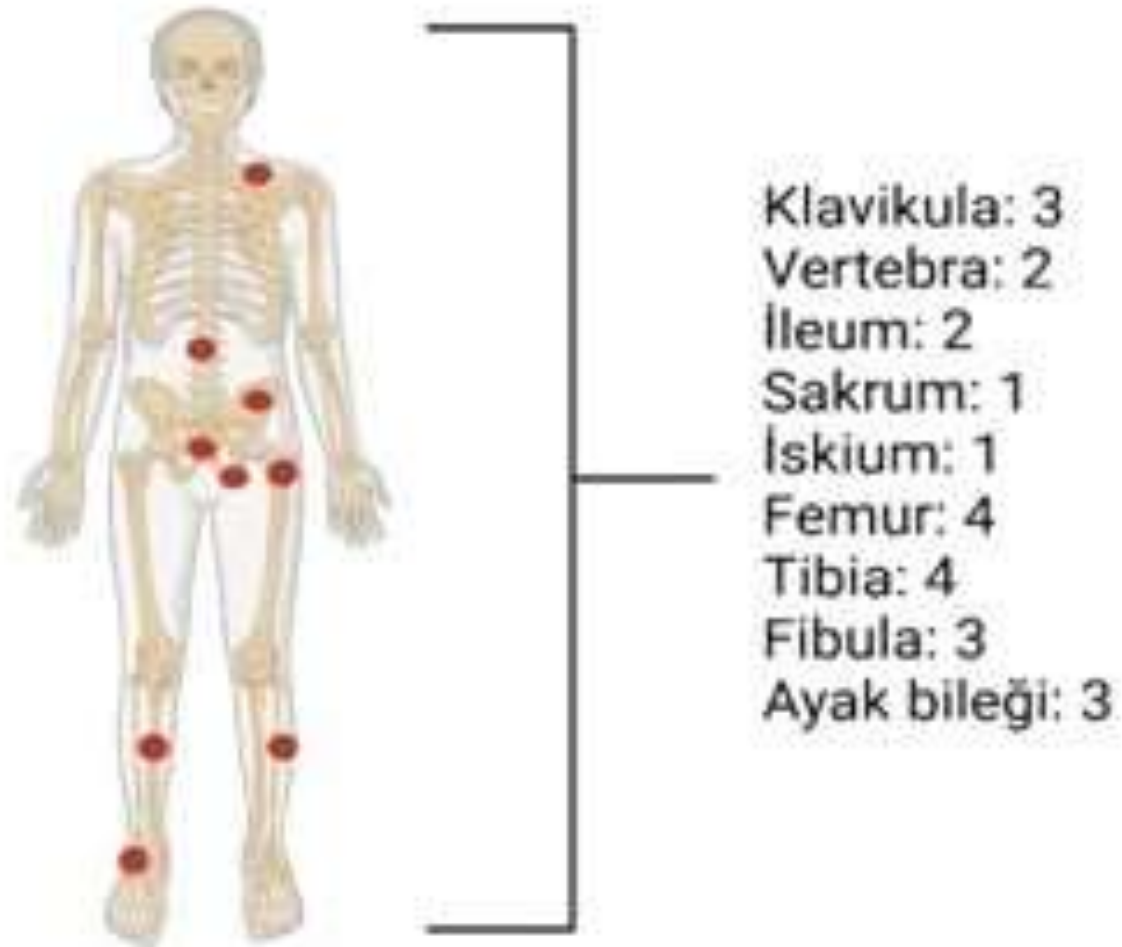
Bulgular

- Radyolojik incelemelere bakıldığında, hastaların hiçbirinde semptom bölgesine yönelik yapılan direk grafilinde patolojik bulgu saptanmadı.
- Dört hastaya kemik sintigrafisi yapıldı.
- Kemik sintigrafisi yapılan hastaların birinde **sağ klavikula orta kesimde fokal artmış aktivite tutulumu** ve bir diğerinde sol ayak bileği distalinde tarsal kemiklerde heterojen diffüz ve her iki tibia proksimali 2/3 kesimde **osteoblastik aktivite** artışları izlendi, diğer ikisi normaldi.

Bulgular

Manyetik rezonans görüntüleme,

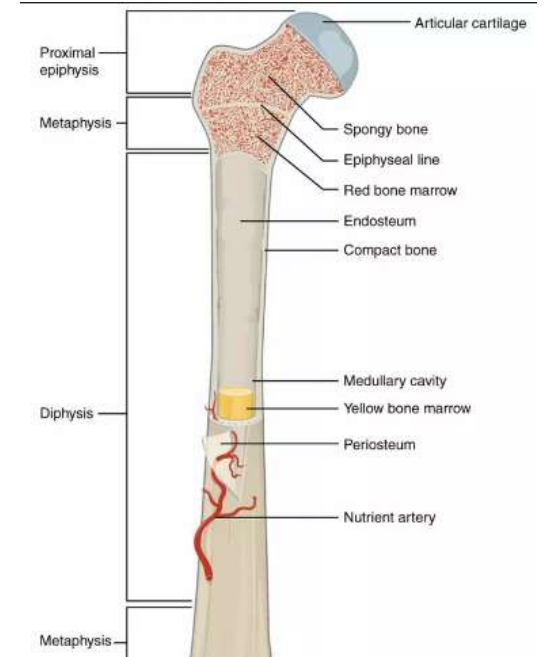
- 8 (%88,8) hastada birden çok kemik lezyonu vardı.
- Klavikula tutulumu dışında hastaların hiçbirinde üst ekstremitte tutulumu yoktu.
- Hastaların 8'inde(%88,8) alt ekstremitte tutulumu vardı.



Şekil 1. Manyetik Rezonans Görüntülemeye Etkilenen Kemiklerin Dağılımı

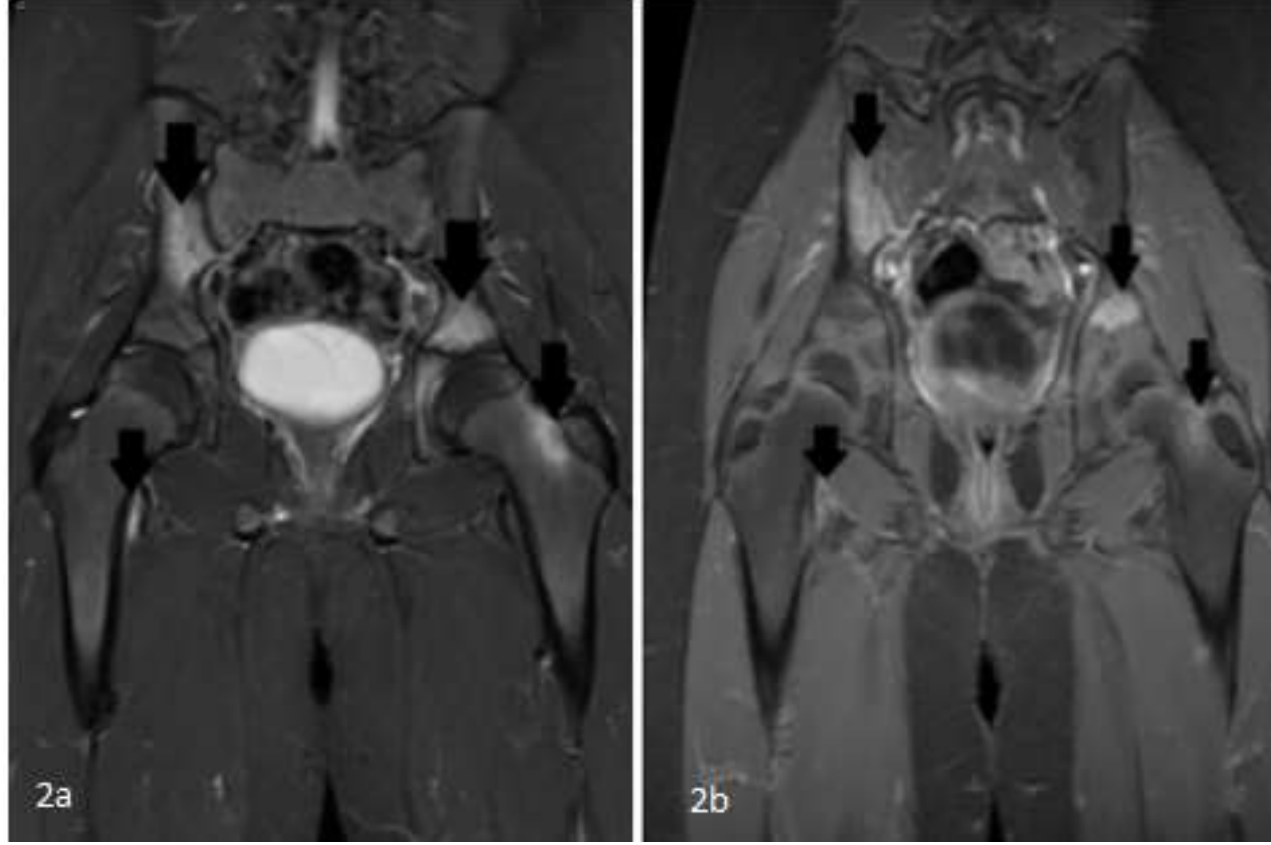
Bulgular

- Femur tutulumu olan 4 hastanın lezyonu **trokanter majör, femur başı, femur boynu ve metafiz** yerleşimli idi.
- Tibia tutulumu olan 3 hastanın lezyonu **metafizde**, bir hastanın lezyonu **diafizde** idi.
- Fibula tutulumu olan 3 hastanın da lezyonu **metafizde** idi.



Tablo 1. Manyetik rezonans görüntüleme bulguları

Manyetik rezonans görüntüleme bulguları	n	%
Kemik iliği ödemi	5	55,6
Aktif osteoitis	3	33,3
Periostal reaksiyon	1	11,1
Kemik ekspansiyonu	0	0
Litik lezyon	0	0
Entezit	0	0



Şekil 2. a. Koronal Plan MR görüntülerde short tau inversion recovery (STIR) görüntüde sağda sakroiliak eklem komşuluğu iliak kemikte, solda asetabulumda, sol femur boynunda, sağ torakanter majorde meduller ödem ile uyumlu T2 sinyal artışı izlenmektedir.

b. Kontrast sonrası yağ baskılı T1 ağırlıklı görüntülerde sağda sakroiliak eklem komşuluğu iliak kemikte, solda asetabulumda, sol femur boynunda, sağ torakanter majorde STIR sekansında karşılık gelen alanlarda kontrast tutulumu görülmektedir.

Bulgular

- Dört hastadan lezyon bölgesinden biyopsi alındı.
- Biyopsi örneklerinin tamamında enfeksiyon olmaksızın osteomyelit ile uyumlu bulgularla beraber, karışık inflamatuvar infiltrasyon ve skleroz bulguları görüldü.

Bulgular



- ✓ Tüm hastalara **steroid dışı anti-inflamatuar tedavi** başlandı.
- ✓ İzlemde 7 hastaya hastalık modifiye edici ilaç olarak **metotreksat** başlandı.
- ✓ Bir hasta steroid dışı anti-inflamatuar tedavi ile remisyona girdi. Bir diğer hastanın tedavisinde ise steroid dışı anti-inflamatuar tedaviye yanıt vermediği ve çok odaklı tutulumu olduğu için direkt **biyolojik ajana** (etanercept) geçildi.
- ✓ Metotreksat başlanan 7 hastadan 3'ünde (%33,3) 3. ayda yeterli klinik ve laboratuvar düzelme olmadığı için izlemde biyolojik ajan başlandı (etanercept =2, adalimumab =1). Ayrıca bir (%11) hastada vertebrada çok odaklı tutulum ve yükseklik kaybı olduğu için metotreksat tedavisine ek olarak **pamidronat** tedavisi başlandı.

Bulgular



- ✓ Ortalama takip süresi **21 ay (6-44)** idi.
- ✓ Sekiz hasta klinik remisyona girdi. İliak kemikte lezyonu olan bir hastanın sağ diz ve ayak bileğinde tedavi altında iken yeni lezyonu oluştu, ancak son vizitte bu hasta da klinik olarak remisyonda idi.

Tartışma

- Sunulan çalışmada kliniğimizde takip ettiğimiz pediatrik 9 KNO hastasının demografik ve klinik özelliklerini, radyolojik bulgularını, aldıkları tedavileri ve tedavi yanıtlarını özetledik.
- Bu çalışma ile kliniğimizdeki KNO hastalarının klinik ve tedavi yanıtlarının literatür ile uyumlu olduğunu saptadık.

Girschick ve ark.¹² 19 ülkeden 486 olgudan oluşan en geniş KNO vaka serisini yayınlamışlardır. Çalışmalarında hastaların %64'ünün kadın olduğunu, hastalığın ortalama başlangıç yaşının 9,9 yıl olduğunu; tanı gecikme süresinin 12 ay olduğunu bildirmişlerdir

DEMOGRAFİK BULGULAR

Ülkemizde yapılan ve 17 hastadan oluşan çalışmada ise hastaların %53'ünün erkek olduğu, tanı yaşının ortalama 9,4 yıl olduğu ve tanı gecikme süresinin 16 ay olduğu bildirilmiştir¹³.

Fransız grubun 178 KNO hastasında yaptıkları çalışmada, hastaların %66'sının kadın olduğu, ortalama yaşının 16,4 yıl, ortalama semptom başlangıç yaşının 9,8 yıl olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada tanısal gecikme süresinin ortalama 17,3 ay olduğu belgelenmiştir¹⁴.

Bizim çalışmamızda ise KNO tanısı alan hastaların %66,7'si erkek; ortalama tanı yaşı 11 yıl, ortalama semptom başlangıç yaşı 9,5 yıl ve ortalama tanı gecikme süresi ise 14,3 ay idi. Cinsiyet baskınlık farklılığı olmakla birlikte ortalama tanı yaşı diğer çalışmalara göre büyük, tanı gecikme süresi diğer çalışmalara göre ortalama aralıktaydı.

Tartışma

- Kemik ağrısı ile gelen hastaların ayırıcı tanısında yer alan KNO klinik pratikte çocuk hekimleri tarafından az bilinmektedir. Bu nedenle bu hastalar birçok farklı ön tanı ile tetkik ve tedavi edilmektedir.
- Sözeri ve ark. ¹³ çalışmalarında KNO hastaların çoğunun **osteomyelit, fibroma, sarkom** gibi ön tanı ile yönlendirildiğini bildirmiştir.
- Bizim çalışmamızdaki hastalara da bu hastalıklara ek olarak **JIA, büyüme ağrısı, osteoid osteoma** ön tanıları ile yönlendirilmişti.

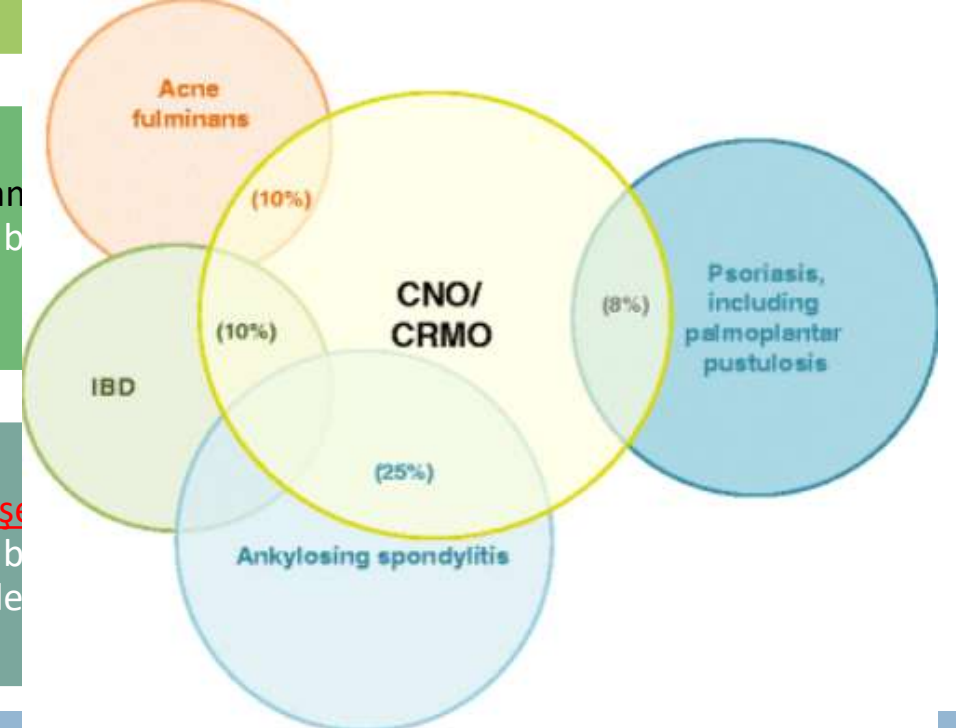
Girschick ve ark.¹² yaptığı çalışmada hastaların en sık başvuru şikayetlerinin kemik ağrısı (%92), eklem ağrısı (%65), kemik deformitesi (%15) olduğunu bildirmişlerdir. Doğrudan kemik tutulumuyla ilişkili olmayan daha sık görülen belirtilerin ise miyalji (%12), mukokutanöz bulgular (%5 akne, %5 palmoplantar püstülozis, %4 psoriasis, %3 papülopüstüler lezyonlar, %2 ürtikeryal döküntü) ve gastrointestinal semptomlar (%8) olduğunu belirtmişlerdir.

KLİNİK BULGULAR

Sözeri ve ark.¹³ çalışmasında kemik ağrısı tüm KNO hastalarında başvuru semptomu olduğunu,

Wipff ve ark.¹⁴ ise hastalarının %43'ünün etkilenen kemikte ağrı/inflamasyon, %11'inin artrit ile, %20'sinin ateş ile, %12'sinin kemik dışı tutulum ile bulaşıcı hastalıklarla raporlamışlardır.

Çalışmamızda da en sık semptom diğer çalışmalara benzer seğirtiler ve şişlik şeklinde idi. Bizim çalışmamızda inflamatuvar bulaşıcı hastalıklarla palmoplantar püstülozis, psöriazis gibi kemik dışı tutulum ile



Sözeri ve ark.'nın¹³ çalışmasında kemik tutulumunun en yaygın bölgeleri **tibia, femur ve vertebra** olarak bildirilmiştir.

KNO TUTULUM BÖLGELERİ

Wipff ve ark.¹⁴ 178 hastadan oluşan çalışmada hastaların %47'sinde **alt ekstremit**e (%14 **tibia**, %13 **femur ve diğerleri**), %16'sında **pelvis** %10'unda **klavikula** tutulumu olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmalarda uzun kemiklerin hangi bölgesinin (metafiz, diafiz, epifiz) tutulduğu hakkında bilgi verilmemiştir.

Girschick ve ark.'nın¹² yaptığı 486 hastadan oluşan çalışmada; hastaların %37'sinde **uzun kemiklerin metafizinde**, %23'ünde **epifizinde**, %15'inde **diafizinde** tutulum olduğu ve ayrıca hastaların %25'inde **pelvik**, %23'ünde **vertebral**, %10'unda **göğüs**, %15'inde **tarsal**, %3'ünde **karpal**, %3'ünde **kranial** ve %19'unda **klavikula lezyonları** görüldüğünü bildirmişlerdir

Ülkemizde yapılan 15 KNO hastasının incelendiği bir diğer çalışmaya göre %93,3'ünde **alt ekstremit**e tutulumu, %53,3'ünde **üst ekstremit**e tutulumu olduğunu gösterilmiştir¹⁵.

Tutulum yerleri incelendiğinde bizim çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde en sık **alt ekstremit**e kemiklerinin [**tibia (%44,4) ve femur (%44,4)**] etkilendiğini, **bu uzun kemiklerde ise en sık metafiz** kısmının tutulduğu görüldü.

Tartışma

- Diğer otoinflatuar hastalıkların aksine tanı anında KNO hastalarında genellikle **tam kan sayımı normal ve akut faz yanıtları ise hafif yüksek** saptanır^{2,12,13}. İnflatuar belirteçlerin çok yüksek olduğu durumlarda ise **enfeksiyöz osteomiyelit veya malign hastalıklar** ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.
- Daha önce yapılan 486 hastadan oluşan en fazla hasta sayılı KNO kohortunda hastaların %59'unda ESH, %49'unda CRP, %14'ünde beyaz kan hücresi sayımı ve %12'sinde serum amiloid A değerleri yüksek saptanmıştır.
- HLA-B27, 486 KNO hastasından 163 hastaya bakılmış olup %7,9'unda pozitif bulunmuştur¹².
- Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu şekilde %66 hastada CRP 13 (0-76) mg/L, ESH 12 (3-58) mm/saat şeklinde hafif yükseklik saptandı. Ancak, 9 hastamızın 5'ine HLA-B27 bakılmış olup hepsi negatif saptandı.

Tartışma

- Kronik nonbakteriyel osteomiyelit otoinflamatuar bir hastalıktır².
- AAA, otoinflamatuar hastalıkların bir prototipidir ve ülkemizde oldukça yaygın görülür. Diğer romatolojik hastalıklar ile beraber görülme sıklığı yüksektir.
- Sözeri ve ark.¹³ çalışmasında 17 KNO vakasının 4'ünde AAA ilişkili mutasyon tespit edilmiştir. Bu vakaların tedavisine kolşisin tedavisi de eklendiğinde hastalığın klinik şiddetinin azaldığını gözlemlemişlerdir.
- Bizim çalışmamızda ise 4 hastaya *MEFV* gen analizi bakıldı ve bir hastada heterozigot mutasyon tespit edildi.
- V726A/- mutasyonu olan hasta metotreksat ile klinik remisyona girdi. KNO ve *MEFV* mutasyonu arasında ilişkinin değerlendirilmesi için daha çok sayıda hastaya ihtiyaç vardır.

Tartışma

- Tüm vücut manyetik rezonans görüntüleme hastalığın tanısı için oldukça önemli bir yöntem olup, KNO'nun tipik görüntüleme bulguları arasında;
- Uzun kemiklerin metafizlerinde ve medial klavikulalarda litik ve sklerotik lezyonlar yer alır.
- Diğer yaygın hastalık bölgeleri vertebra, pelvis, kostalar ve mandibuladır.
- Bunun yanı sıra kemik iliği ödemi, periost reaksiyonu, kemiğin ekspansiyonu, entezit gibi bulgular da görülebilmektedir¹⁶.

Girschick ve ark.'nın¹² çalışmasında hastaların 327'sine (%70) görüntüleme ile **osteit ve 14'üne (%3) osteoporoz** tanısı konulmuştur. Hastaların 105'inde (%22) osteolitik lezyonlar ve 68'inde (%15) ise **hiperostoz** tespit edilmiştir.

GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Ülkemizde yapılan 17 hastadan oluşan çalışmada KNO hastalarının görüntülemelerinde en sık **kemik iliği ödemi, skleroz ve periost reaksiyonu** olduğu bildirilmiştir¹³.

On beş hastadan oluşan başka bir çalışmada ise **kemik iliği ödemi, osteoit ve periost reaksiyonu** en sık görülen bulgular olarak raporlanmıştır¹⁵.

Bizim çalışmamızda ise bölgesel MRG'de **en sık kemik iliği ödemi, aktif osteoitis, periostal reaksiyon** görüldü.

Tartışma

- Radyolojik inceleme dışında patolojik incelmeler de tanıda yardımcıdır.
- En büyük hasta sayılı KNO kohortundaki 486 hastadan 281'ine kemik biyopsisi yapılmıştır. Histolojik değerlendirmelerin %31'inde lenfositik, %14'ünde granülositik, %32'sinde hem granülositik hem lenfositik infiltrasyon ve %23'ünde ise skleroz saptanmıştır¹².
- Çalışmamızda ise 9 hastanın 4'üne kemik biyopsisi yapıldığında hepsinin histolojik sonucu **karişık inflamasyon ve skleroz** ile uyumlu saptandı.

Girschick ve ark.'nın¹² 486 vakadan oluşan çalışmasında hastaların neredeyse tamamına yakınının (%91) **steroid dışı anti-inflamatuar ilaçlar** kullandığı, %26'sının **glukokortikoid**, %16'nın **bifosfonat**, %11'inin **sülfasalazin** ve %13'ünün **anti-TNF ilaçlar** kullandığı bildirilmişlerdir. Çalışmalarında ayrıca bifosfonatlar, steroid dışı anti-inflamatuar ilaçlar, glukokortikoidler ve sülfasalazine tedavi yanıt oranlarını (kısmi yanıt ve birlikte remisyon) sırasıyla %91, %91, %92 ve %87 olarak bildirilmişlerdir. Metotreksat ve etanerseptin, özellikle glukokortikoid ve bifosfonatlarla karşılaştırıldığında (sırasıyla %71 ve %71) daha az etkili olduğu belirtilmiştir.

KNO TEDAVİ VE TEDAVİ YANITLARI

Ülkemizden yapılan KNO serisinde hastaların %13,3'ünün **sadece steroid dışı antiinflamatuar tedavisi ile remisyona girdiği**, %75'inde ise **ancak biyolojik tedavi ile remisyona ulaşılabildiği** bildirilmiştir¹⁸.

Bizim çalışmamızda ise diğer çalışmalara benzer şekilde tüm hastalara steroid dışı anti-inflamatuar tedavi başlandı^{12-14,17}. Bir hasta steroid dışı anti-inflamatuar ilaç ve kolşisin ile remisyona girerken **metotreksat başlanan 7 hastanın 4'ü remisyona girdi. Metotreksat yanıtı olmayan 3 hastada ise anti-TNF ilaç ile remisyona görüldü.** Bir hastada ise vertebrada çok odaklı tutulum ve yükseklik kaybı olduğu için metotreksat tedavisine ek olarak **bifosfonat (pamidronat)** tedavisi verildi.

Tartışma

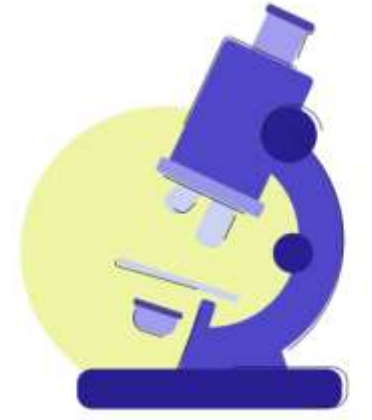
- KNO'ya yönelik tedavi protokolleri oluşturmak için ulusal ve uluslararası fikir birliğiyle hedefe yönelik tedavi stratejilerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla **Kuzey Amerika kuruluşu olan Çocukluk Çağı Artrit ve Romatoloji Araştırma Topluluğu'nun (*Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; CARRA*)** yaptığı çalışmada bazı tedavi prensiplerinde fikir birliğine varmıştır.
- Steroid dışı antiinflatuar tedavisine dirençli ve/veya aktif spinal lezyonları olan KNO hastaları için tedavinin ilk 12 ayı için önerilen üç konsensüs tedavi planı şunlardır:
 - ✓ 1) Metotreksat veya sülfasalazin
 - ✓ 2) TNF-alfa inhibitörleri (isteğe bağlı metotreksat ile kullanımı)
 - ✓ 3) Bifosfonatlar.

Tüm rejimler için kısa süreli glukokortikoidlere ve steroid dışı antiinflatuar tedavinin devamına izin verilebilir. ¹⁹.

KISITLILIK

- Çalışmamızın geriye dönük ve tek merkezden olması,
- Hasta sayımızın az olması,
- Hastalarımıza tüm vücut MRG ile değerlendirme yapamamış olmamız.

SONUÇ



- Sonuç olarak KNO ilerleyici ve tekrarlama özelliğine sahip olan kronik otoinflamatuvar bir hastalıktır.
- Steroid dışı anti-inflamatuvar ilaçlar, anti-TNF ajanlar, bifosfonatlar çoğu hastanın tedavisinde etkilidir.
- KNO nadir görülmesi ve dışlama tanısı olması nedeniyle tanıya kadar geçen süre sıklıkla gecikmekte ve yanlış ve/veya eksik tedavi edilmektedir. Bu gecikme hasta bakımında uzun süreli antibiyotik tedavisine, çoklu görüntüleme çalışmalarından gereksiz radyasyona maruz kalmaya ve kemik biyopsileri de dahil olmak üzere tekrarlanan girişimlere yol açmaktadır.
- Az görülen romatolojik hastalıklardan olan KNO için genel pediatri uzmanlarının farkındalığının olması ve KNO düşündüğünde pediatrik romatoloji uzmanına yönlendirme yapması tanı gecikmesini azaltacağını, tedavi başarısını artıracaklarını öngörmekteyiz.

Dinlediğiniz için Teşekkürler

Kaynaklar

- 1.Jansson AF, Müller TH, Glieria L, et al. Clinical score for nonbacterial osteitis in children and adults. *Arthritis Rheum.* 2009;60(4):1152-1159. doi:10.1002/art.24402
- 2.Jansson A, Renner ED, Ramser J, et al. Classification of non-bacterial osteitis: Retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. *Rheumatology.* 2007;46(1):154-160. doi:10.1093/rheumatology/ke1190
- 3.Wipff J, Costantino F, Lemelle I, et al. A large national cohort of French patients with chronic recurrent multifocal osteitis. *Arthritis and Rheumatology.* 2015;67(4):1128-1137. doi:10.1002/art.39013
- 4.Zhao Y, Wu EY, Oliver MS, et al. Consensus Treatment Plans for Chronic Nonbacterial Osteomyelitis Refractory to Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and/or With Active Spinal Lesions. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(8):1228-1237. doi:10.1002/acr.23462
- 5.Voit AM, Arnoldi AP, Douis H, et al. Whole-body magnetic resonance imaging in chronic recurrent multifocal osteomyelitis: Clinical longterm assessment may underestimate activity. *Journal of Rheumatology.* 2015;42(8):1455-1462. doi:10.3899/jrheum.141026
- 6.Beck C, Morbach H, Beer M, et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis in childhood: Prospective follow-up during the first year of anti-inflammatory treatment. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(2). doi:10.1186/ar2992
- 7.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
- 8.Tronconi E, Miniaci A, Baldazzi M, Greco L, Pession A. Biologic treatment for chronic recurrent multifocal osteomyelitis: report of four cases and review of the literature. *Rheumatol Int.* 2018;38(1):153-160. doi:10.1007/s00296-017-3877-0

9. Taddio A, Ferrara G, Insalaco A, et al. Dealing with Chronic Non-Bacterial Osteomyelitis: A practical approach. *Pediatric Rheumatology*. 2017;15(1). doi:10.1186/s12969-017-0216-7
10. De Vries E, Van Der Weij JP, Veen CJPVD, et al. *In Vitro Effect of (3-Amino-1-Hydroxypropylidene)-1,1-Bisphosphonate Acid (APD) on the Function of Mononuclear Phagocytes in Lymphocyte Proliferation*; 1982.
11. Santini D, Fratto ME, Vincenzi B, Cesa A La, Dianzani C, Tonini G. *DRUG MECHANISMS AND TARGETS Bisphosphonate Effects in Cancer and Inflammatory Diseases In Vitro and In Vivo Modulation of Cytokine Activities*. Vol 18.; 2004.
12. Girschick H, Finetti M, Orlando F, et al. The multifaceted presentation of chronic recurrent multifocal osteomyelitis: A series of 486 cases from the Eurofever international registry. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2018;57(7):1203-1211. doi:10.1093/rheumatology/key058
13. Sözeri B, Ayaz NA, Atıkan BY, et al. Clinical experiences in Turkish paediatric patients with chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Turkish Journal of Pediatrics*. 2019;61(6):879-884. doi:10.24953/turkjpeds.2019.06.009
14. Wipff J, Costantino F, Lemelle I, et al. A large national cohort of French patients with chronic recurrent multifocal osteitis. *Arthritis and Rheumatology*. 2015;67(4):1128-1137. doi:10.1002/art.39013
15. Sağ E, Sönmez HE, Demir S, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: A single center experience over five years. *Turkish Journal of Pediatrics*. 2019;61(3):386-391. doi:10.24953/turkjpeds.2019.03.010
16. Khanna G, Sato TS, Ferguson P. Imaging of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Radiographics*. 2009;29:1159-1177.
17. Hassan M, Assi H, Hassan M, et al. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis: A Comprehensive Literature Review. *Cureus*. Published online August 8, 2023. doi:10.7759/cureus.43118
18. ULU K, İŞGÜDER R, KARADAĞ ŞG, et al. Clinical characteristics and predictors for recurrence in chronic nonbacterial osteomyelitis: a retrospective multicenter analysis. *Turk J Med Sci*. 2023;53(5):1105-1111. doi:10.55730/1300-0144.5675
19. Zhao Y, Wu EY, Oliver MS, et al. Consensus Treatment Plans for Chronic Nonbacterial Osteomyelitis Refractory to Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and/or With Active Spinal Lesions. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(8):1228-1237. doi:10.1002/acr.23462