



# Kroonilise mittebakteriaalse osteomüeliidi radiodiagnostika

*Kolmapäevaseminar Tartus, 26.02.2020*

Mare Lintrop

[mare.lintrop@kliinikum.ee](mailto:mare.lintrop@kliinikum.ee)

Tartu Ülikooli Kliinikumi radioloogiakliinik

Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna  
kliinilise meditsiini instituudi radioloogiakliinik

Huvide konflikt puudub

# Sissejuhatus

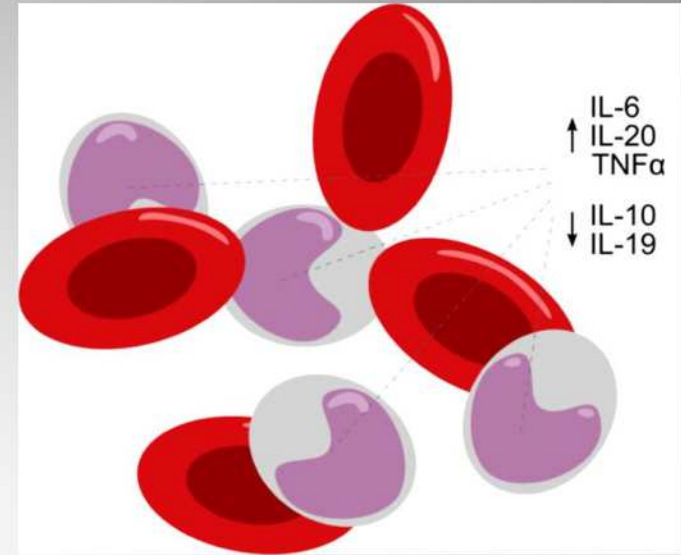
- **krooniline mittebakteriaalne osteomüeliit**, KMO (*chronic nonbacterial osteomyelitis, CNO*)
  - harvaesinev autoinflammatoorne ebaselge etioloogiaga steriilne luupõletik
  - luudes tekivad erinevad põletikulised kahjustuskolded
  - kulgeb ägenemiste ja remissioonidega
  - võib olla iselimiteeruv
  - võib olla seotud teiste krooniliste põletikuliste haigustega (m. Crohn)
  - **krooniline korduv hulgakoldeline osteomüeliit**, KKHO (*chronic recurrent multifocal osteomyelitis, CRMO*) on kõige raskem vorm
- varasemad diagnoosi nimetused
  - alaäge või krooniline sümmeetriline osteomüeliit, krooniline multifokaalne sümmeetriline osteomüeliit, lapseea krooniline multifokaalne kleidometafüseaalne osteomüeliit, difuusne skleroseeriv osteomüeliit, Garré skleroseeruv osteomüeliit jms.
- **radioloogilistel uuringutel oluline osa diagnostikas**
  - diagnoosimise hilinemine võib põhjustada
    - pikki mittevajalikke antibiootikumikuure
    - põhjendamata röntgenuuringuid ja suuremat kiirgusdoosi
    - korduvaid operatsioone, luubiopsiaid

# CNO epidemioloogia

- levimus 1–2:1 000 000 - 1:100 000
  - Chen Z et al, 2018; Walsh et al, 2015
- haigestumus 1:1 000 000 – 1:100 000
  - Alshammari A et al, 2013; Walsh et al, 2015
- 2–5% kõigist osteomüeliidi juhtudest
  - Deogaonkar K et al, 2008
- rahvus ei ole oluline
  - Greenwood S et al, 2017
- uuritud 486 patsienti - naised 64%, vanus haigestumisel keskmiselt 10 a, 6% haigestunutest üle 18 a.v.
  - Girschick H et al, 2018
- keskmine diagnoosimise aeg 1 a, 7% 5 aastat
  - Silier CCG et al, 2017
- alalõualuu CNO
  - liigitatakse sageli bakteriaalseks osteomüeliidiks
  - haigestumine 10-20 a.v.
    - Baltensperger M et al, 2004

# CNO patogeneesis

- täpne mehhanism teadmata
- põletikutekitajat koldes ei ole
- AB ravi ei aita
- histopatoloogiliselt
  - äge faas - põletikuleid polümorfsete tuumadega leukotsüütidega/neutrofiilidega; luu resorbtsioon, steriilne abstsess
  - hilisemad faasid - valdavalt lümfotsüüdid, monotsüüdid, granulotsüüdid, plasmarakud; granulatsioonid, osteoskleroos
- tsütokiinide düsregulatsioon monotsüütides
  - proinflammatoorsete tsütokiinide IL-6, IL-20 ja TNF $\alpha$  tase on tõusnud
  - antiinflammatoorsete tsütokiinide IL-10 ja IL-19 tase on langenud
    - Buch K et al, 2019

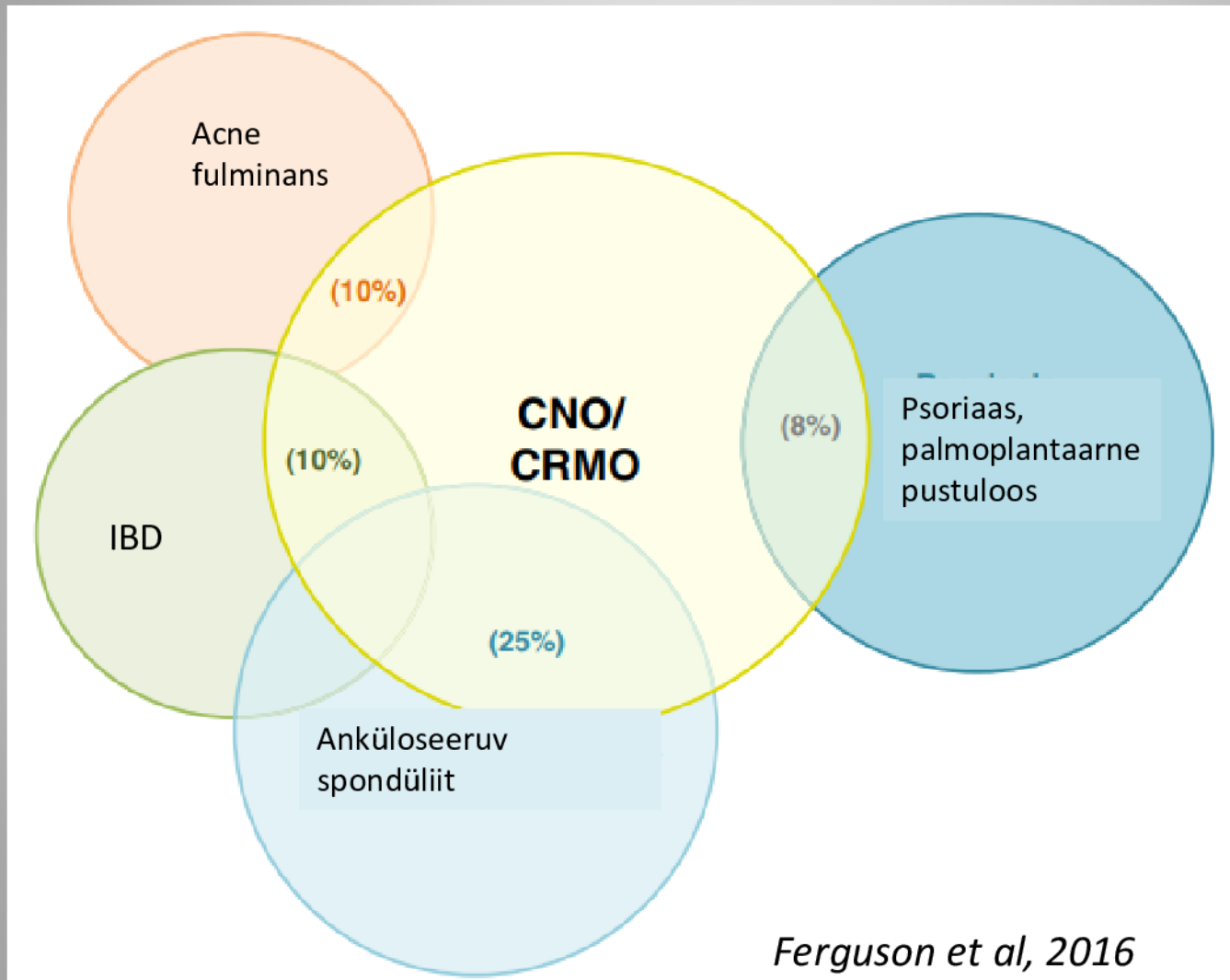


# Geneetika osa CNO tekkes

- mõnede geneetiliste haiguste seos CNO/CRMO
  - Majeed sündroom – mutatsioon Chr18 LPIN2 geenis, autosoom-retsessiivne
    - osaline lipiidide metabolismis, seotud rakkude jagunemise ja põletikuga
  - PAPA sündroom, kaks mutatsiooni CD2BP1 geenis (Chr 15), autosoom-dominantne
  - IL-1 retseptori antagonisti puudulikkus (DIRA) - mutatsioon IL1RN geenis (Chr2), autosoom-retsessiivne
    - vastsündinu pustuloos, periostiit, osteomüeliit
  - mutatsioon FBLIM1 geenis (Chr 18), autosoom-retsessiivne
    - kodeerib osaliselt normaalseks luu remodelatsiooniks vajaliku rakuskeleti moodustumist, puudulikkus põhjustab RANKL ekspressiooni ja osteoklastide aktiivsuse tõusu
- CNO/ CRMO seosed teiste autoinflammatoorsete haigustega
- seos SAPHO sündroomiga
- tugev korrelatsioon CNO/CRMO ja krooniliste põletikuliste haiguste positiivse perekondliku anamneesiga viitab geneetiliste põhjuste võimalusele
  - Cox AJ, Zhao Y, Ferguson PJ (2017) Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and related diseases-update on pathogenesis. Curr Rheumatol Rep 19(4):18



# CNO seos teiste krooniliste põletikuliste haigustega



*Ferguson et al, 2016*

# CNO diferentsiaaldiagnoos

- äge/alaäge bakteriaalne OM
- JIA
- hüpofosfataasia
- Langerhans-rakuline histiotsütoos
- pahaloomulised kasvajaad
  - osteosarkoom, Ewingi sarkoom, neuroblastoom, rabdomüosarkoom
  - leukeemia, lümfoom
- fibroosne düsplaasia
- eelpoolnimetatud harvad monogeneeneetilised CNO/CRMO komponendiga haigused
- ...



# CNO/CRMO radiagnostika

- **Rö-ülesvõtted**
  - esmane uuring
  - tehakse skeleti ülesvõtted nendest piirkondadest, kus on kaebused
  - kui rö-ülesvõtted on muutusteta, kuid kliiniline leid/kaebused on väljendunud, siis edasised uuringud
- **MRT kaebuse piirkonnast, kogu keha MRT**

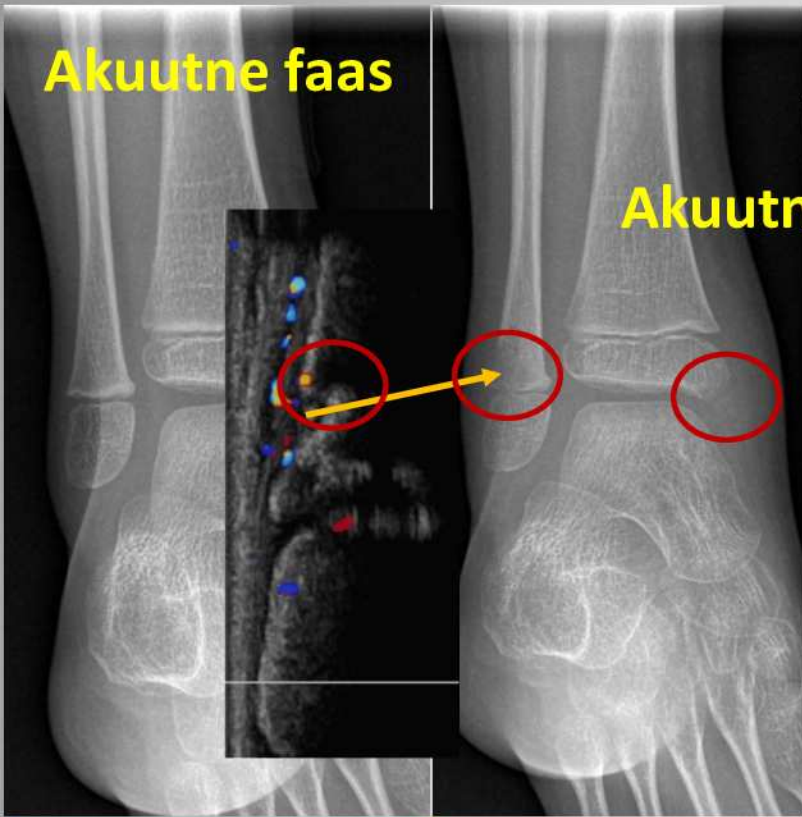
- UH
  - KT
  - SPECT
- } tänapäeval vähem kasutusel

# CNO iseloomulikud röntgenoloogilised luumuutused

- äge faas
  - osteolüütilised kasvuplaadi läheduses paiknevad kolded metafüüsid
- subakuutne faas
  - progresseeruv skleroos lüütiliste kollete ümber
- krooniline faas
  - kollete skleroseerumine, hüperostoos
- erinevas vanuses kolded võivad olla
  - täiesti osteolüütilised
  - osteolüütilised sklerootilise äärisega
  - nii skleriootilised kui lüütilised segakolded
  - täiesti sklerootilised
- kolded võivad haarata ka kasvuplaati, epifüüsi ja diafüüsi
- röntgenoloogilised muutused võivad püsida kliinilistest kauem
- ägenemiste puhul tekivad uued lüütilised kolded, mis hiljem skleroseeruvad, tekitades hüperostoosi
- sageli periostaalne reaktsioon

# Tüüpilised CNO/CRMO muutused röntgenülesvõtetel (1)

## Akuutne faas



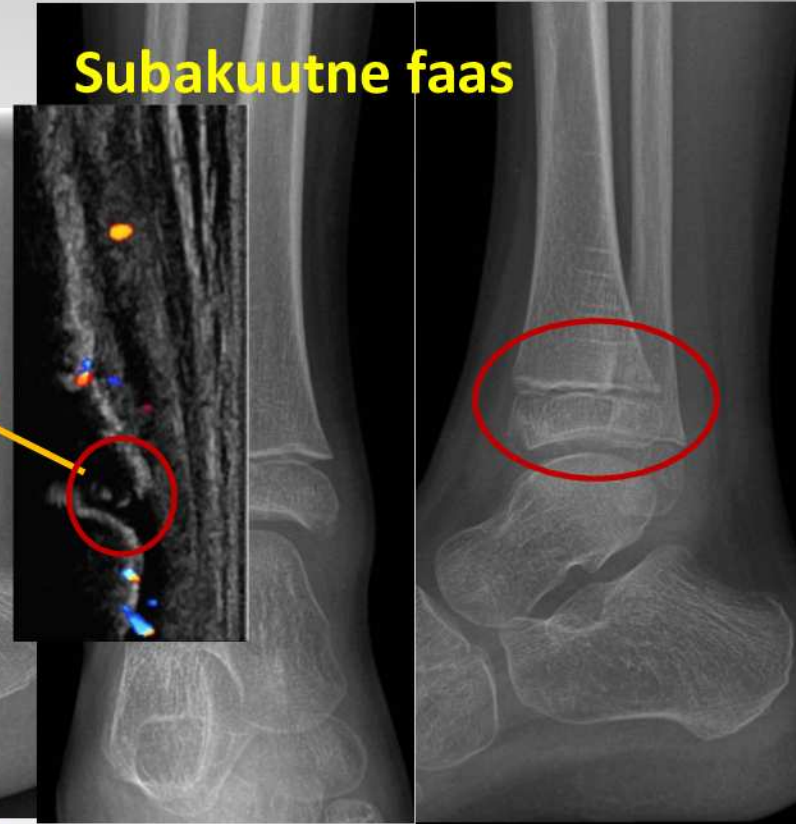
10.07. veenvaid koldeid ei ole. Fragmentatsioon med pekse piirkonnas (võib olla eakohane norm). Haigusele viitab pehmete kudede turse.

## Akuutne faas



26.07. pindluu dist. metafüüsi ja sääreluu dist. tagumise metafüüsi lüütiline kolle, fragmentatsioon med pekse piirkonnas, pehmete kudede turse.

## Subakuutne faas



21.08. pindluu dist metafüüsi lüütiline sklerootilise äärisega kolle, analoogsed kolded sääreluu metafüüsi tagumises osas ja epifüüsi eesmises osas, fragmentatsioon med pekse piirkonnas, pehmete kudede turse.

# Tüüpilised CNO/CRMO muutused röntgenülesvõtetal (2)



16.09



25.11





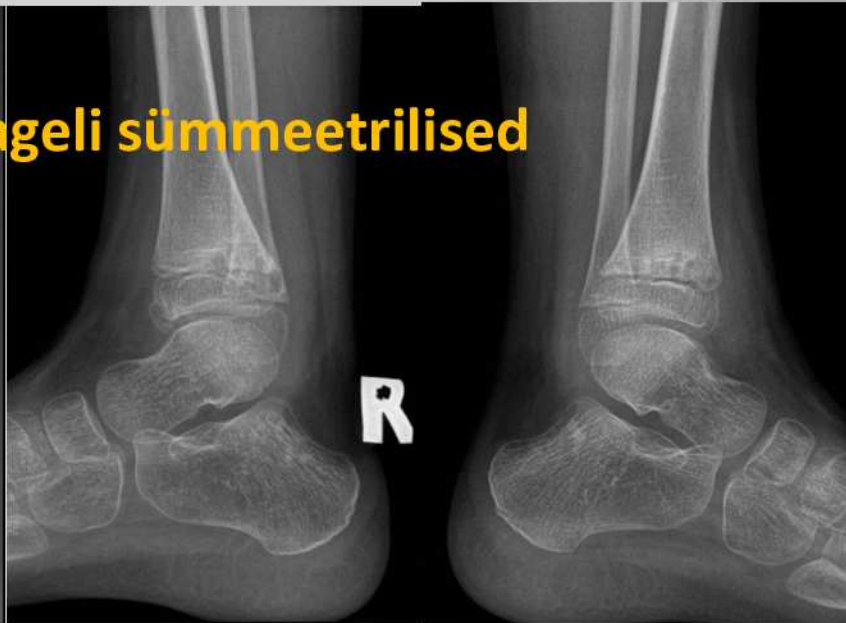
# Tüüpilised CNO/CRMO muutused röntgenülesvõtetal (3)

**Luumuutused on sageli sümmeetrilised**

7 kuu pärast

**Uus ägenemine**

15 kuu pärast



# Tüüpilised CNO/CRMO muutused röntgenülesvõtetel (4)



33 kuu pärast – kollete taandumine, kerge hüperostoos, sklerootilised muutused

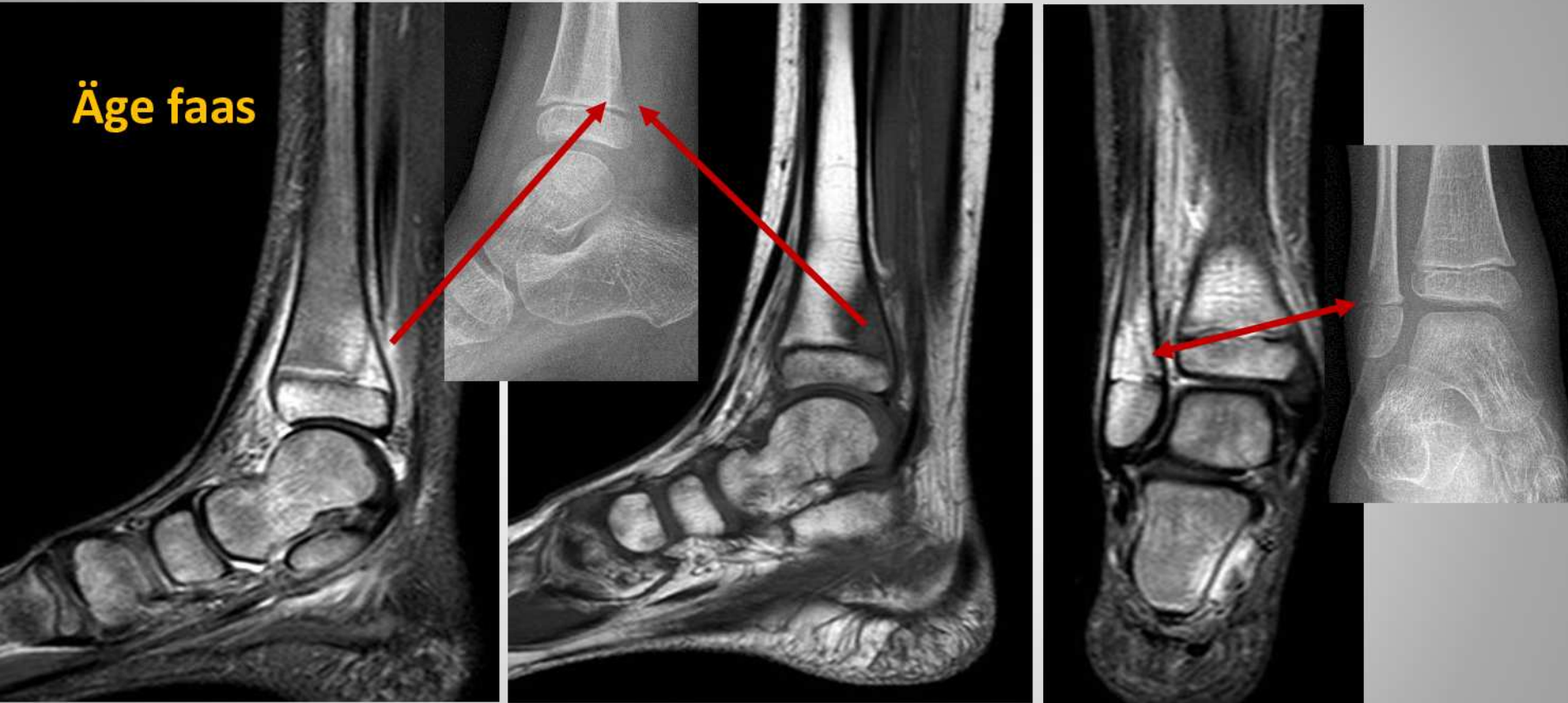
# CNO iseloomulikud MRT muutused

- haiguse leviku hindamine, jälgimine
- äge faas
  - tüüpiline T1 hüpointensiivne ja T2 hüperintensiivne
- skleroseeruvad kolded hüpointensiivsed nii T1 kui ka T2 kujutistel
- MRT on tundlikum
  - kaasuv periostiit (luu-luus sümptom), ümbritsevate pehmete kudede turse ja põletikulised muutused, levik üle kasvuplaadi
  - subkliinilised kolded
  - liigesefusioon, sünoviaalmembraani paksenemine, liigeskõhre ja subkondraalse luu kahjustus
  - vedelikukogumid luunekroosi piirkonnas
  - kollete jälgimine ägenemisfaasis eriti kui kolded on tugevalt sklerootilised või hüperostootilised
    - uued aktiivsed kolded on T2 ja kontrastainega kujutistel hüperintensiivsed luuturse tõttu, ümbritsev sklerootiline luu on hüpointensiivne nii T1 kui ka T2 kaalutud kujutistel



# Tüüpilised muutused MRT-uuringul (1)

Äge faas



STIR (T2)

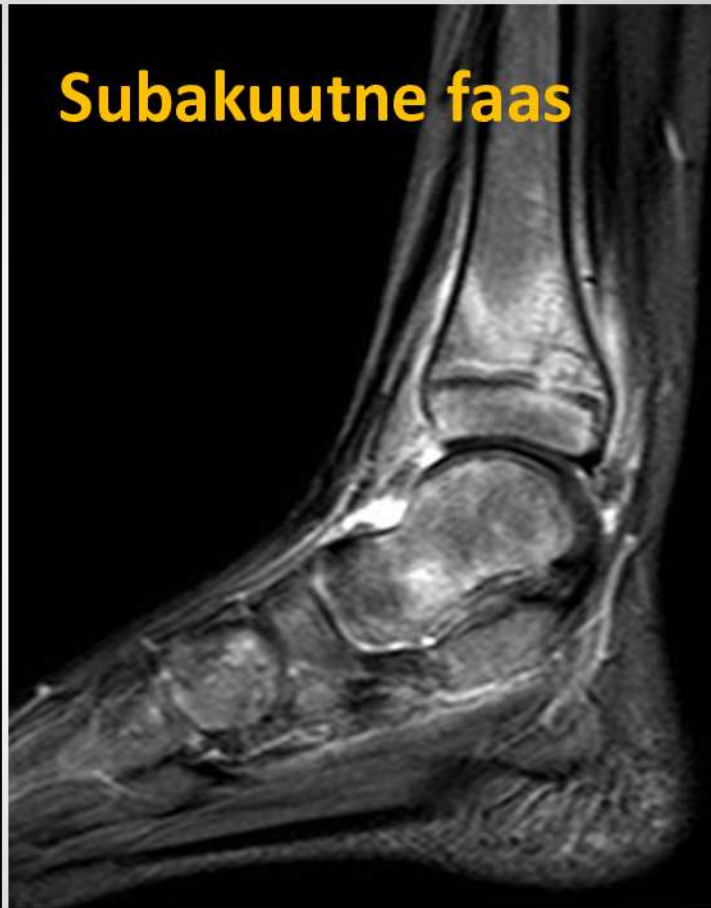
T1

STIR (T2)

# Tüüpilised muutused MRT-uuringul (2)



T1



Subakuutne faas

STIR (T2)



# Tüüpilised muutused MRT-uuringul (3)



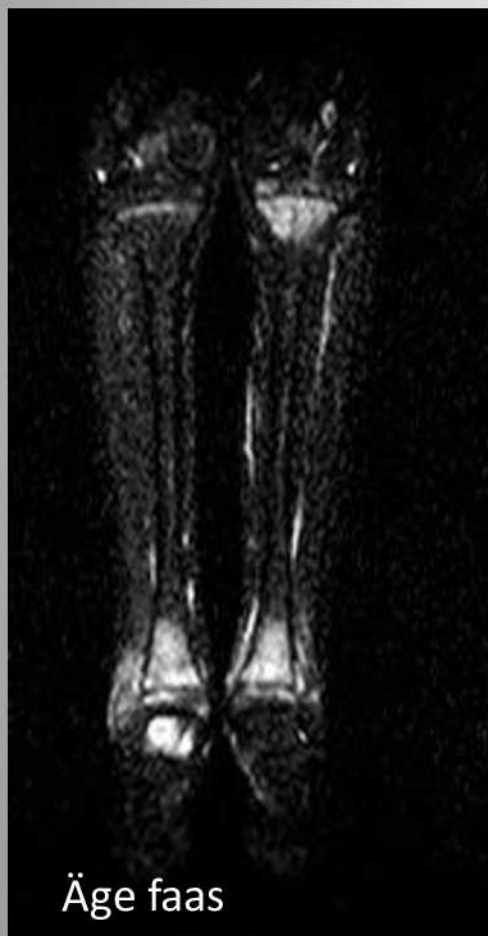
T1

STIR (T2)

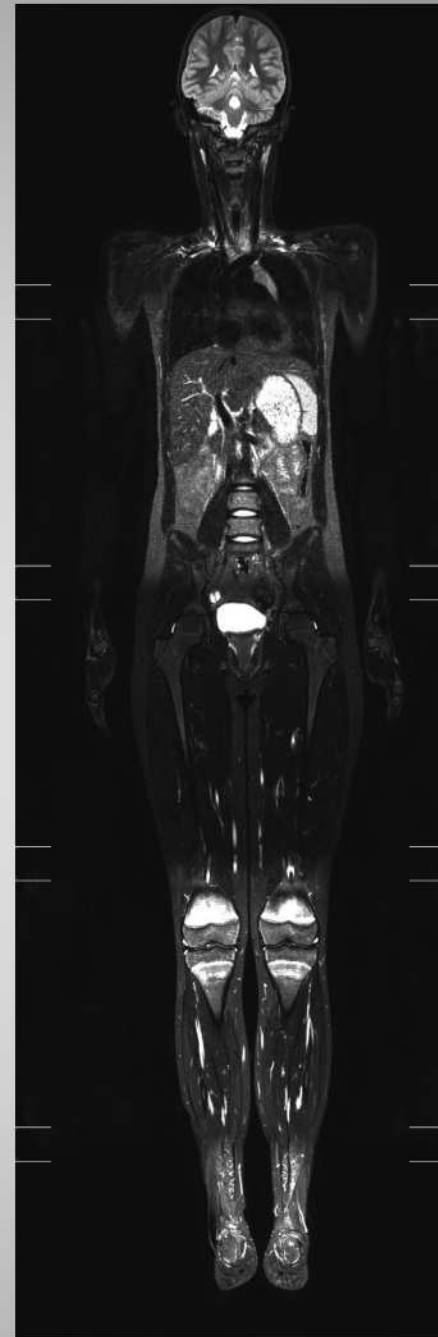
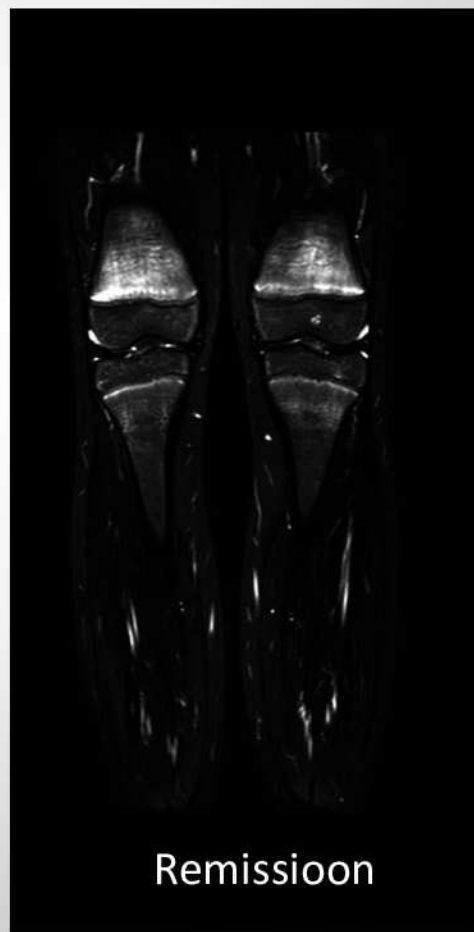




# Kogu keha MRT võimaldab saada ülevaate kõigist kolletest



STIR  
fragment  
kogu keha  
MRT



# Artefaktide vältimine kätel kogu keha MRT uuringul



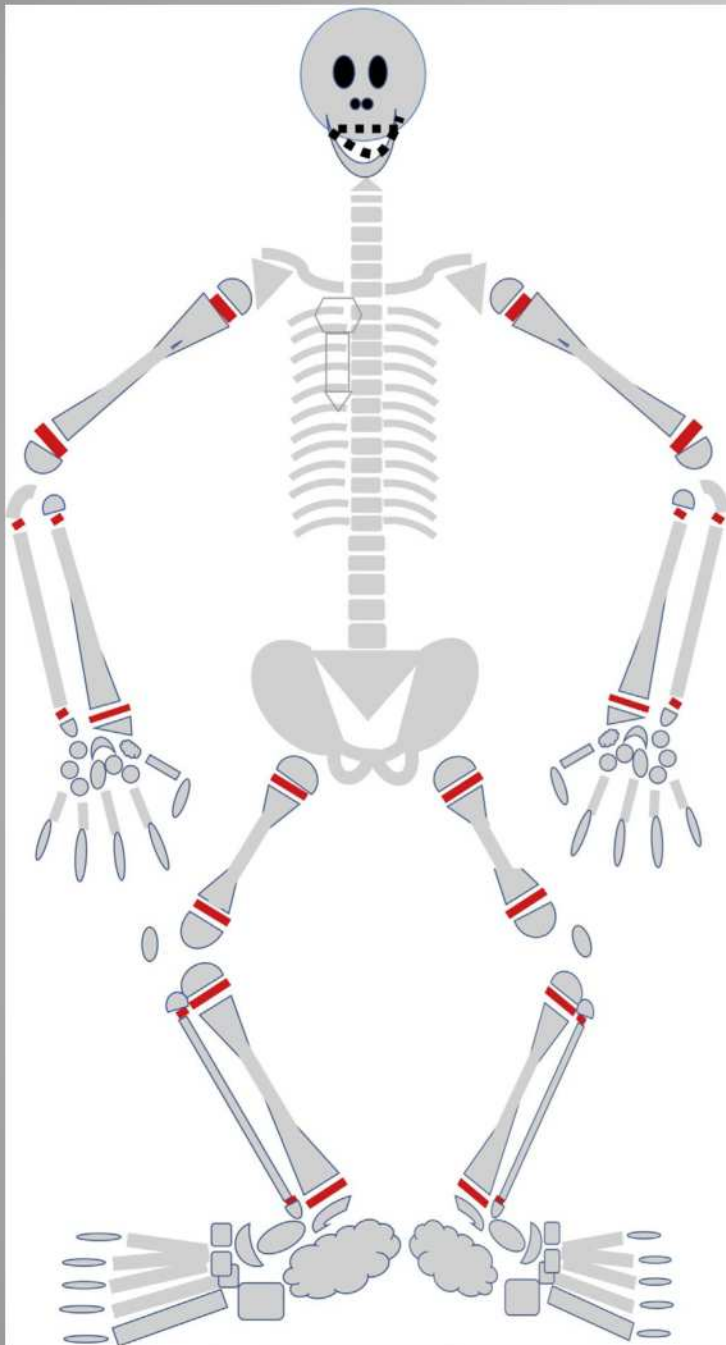
**(a)**



**(b)**

Labakäed kergelt tuharate/reite all  
Labajalad vabas asendis välisrotatsioonis

*S. Andronikou et al. / Clinical Radiology 74 (2019)*



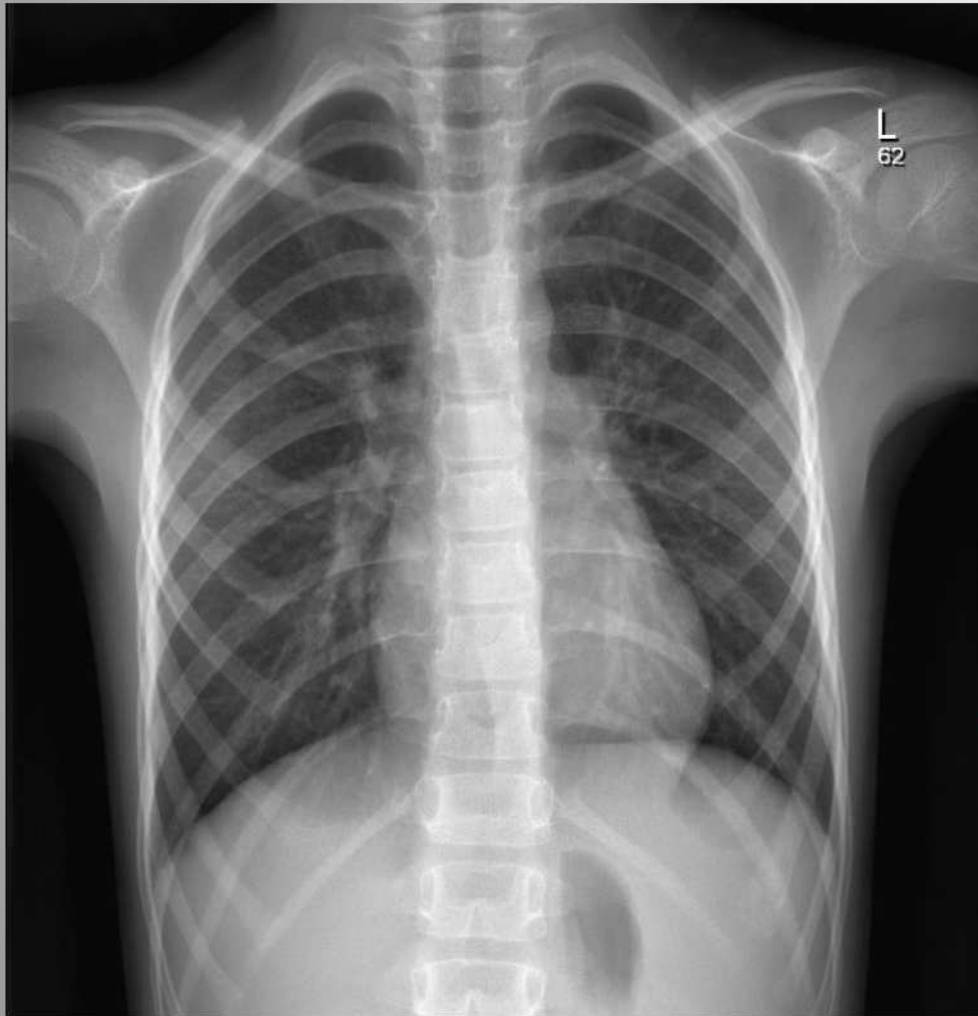
# Vastuse kirjutamisel soovitatakse kasutada skeletikollete märkimiseks skeemi

*S. Andronikou et al. Clinical Radiology 74, 2019*

*Kolmapäevaseminar Tartus, 26.02.2020*



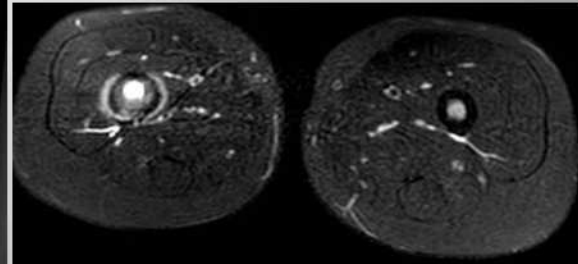
# Asümptomaatiline kolle vasakus IX roides, rö-ülesvõttel diagnoosimata



# Vähem tüüpilised toruluude muutused



T2 SPAIR

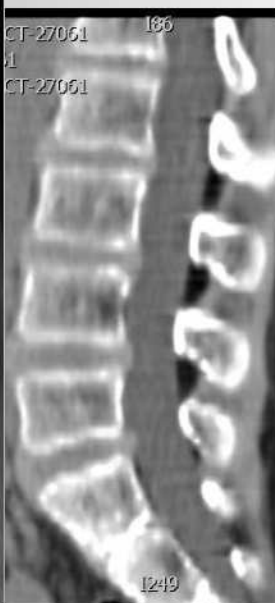


T2 SPAIR

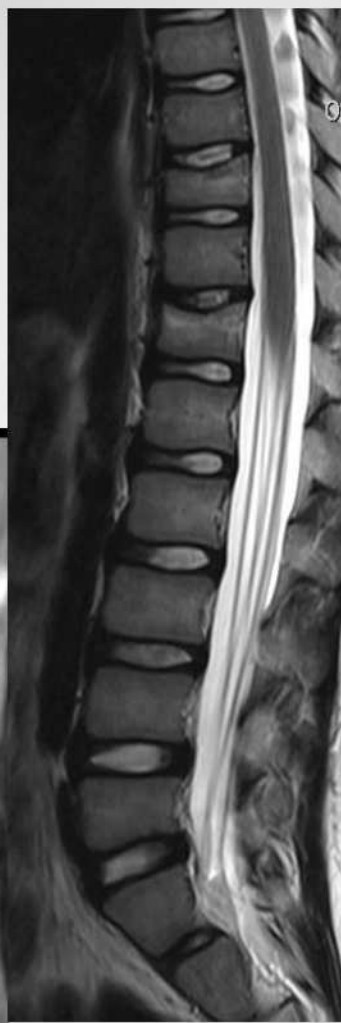
# T1 ja T2 signaali ning lülide kuju muutus dünaamikas lülisamba CNO korral



04/2011



05/2011



06/2011 T2



06/2011 T1



11/2011 T2



11/2011 T1



...järg, lülisamba CNO, kaebustest diagnoosini 10 kuud



02/2012

T2



T1



05/2019

# Lüli samba CNO, kaebustest diagnoosini 3 nädalat



11/2016



11/2016



T1

11/2016



T2



SPAIR

11/2016

# TÜ Kliinikumis 2018 teostatud pilootuuring CNO/CRMO kohta

- eHL ja Pildipangas salvestatud radioloogiliste uuringute retrospektiivne analüüs
- analüüsitud 2011-2017 CNO/CRMO diagnoosiga TÜK lastekliinikus ja näo-lõualuu kirurgia osakonnas ravil olnud patsiente
  - üle vaadatud patsientide demograafilised, kliinilised, laboratoorsed ja histoloogiliste uuringute andmed
  - üle vaadatud CNO diagnoosi puutuvad radioloogilised uuringud
  - eraldi analüüsitud luulesioonide olemasolu, asukohta ja arvu röntgen- ja MRT

# TÜ Kliinikumi CNO diagnoosiga patsiendid 2011-2017

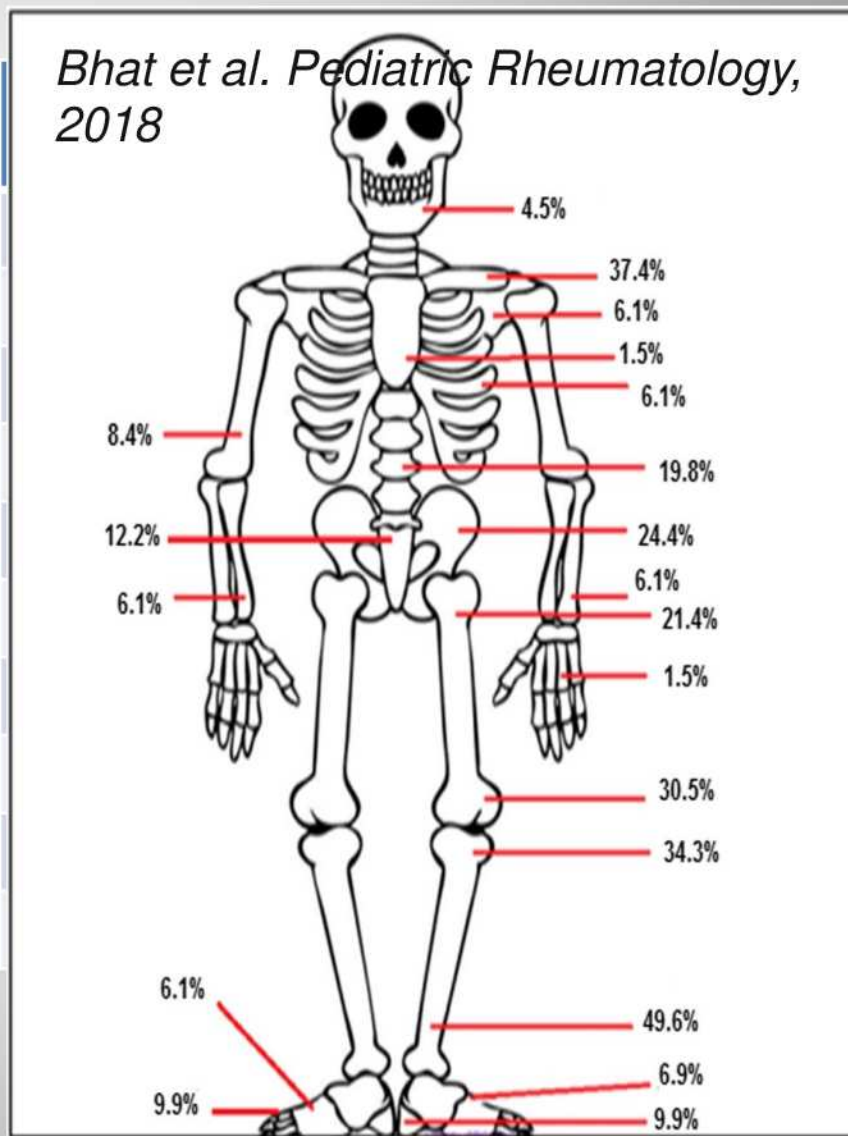
Tabel 1. CNO diagnoosiga patsiendid 2011-2017

Sugu	Vanus diagnoosimisel (aastad)	Dgn kulunud aeg (kuud)	Piirkond ja (kollete arv)	CNO kliiniline skoor	Kogu keha kuvamine	Biopsia tulemus	Ravi
M	10,3	13	lülisammas (8)	53	-	-	NSAID
F	12,4	17	mandibula (2)	48	-	CrOM	(AB), NSAID, GCS
F	6,3	5	hulgikolded (15)	46	WBMR	-	NSAID, GCS, BPS
M	15,6	6	III sõrme keskm lüli (1)	28	SPECT/CT	CrOM	NSAID, GCS, TNF- $\alpha$ blocker
F	17,5	5	mandibula (1)	38	SPECT/CT	CrOM	(AB), NSAID
F	5,5	3	reieluu (1)	38	PET/CT, WBMR	CrOM	NSAID, BPS
M	13,5	4	lülisammas (3)	53	WBMR	-	NSAID, BPS
M	12,6	1	lülisammas (8)	53	WBMR	-	NSAID
M	7,5	3	mandibula (2)	55	WBMR	CrOM	(AB), NSAID, BPS



# Röntgen ja MRT uuringutel leitud kolded

Kahjustuse piirkond	MRT leitud kolded (%)
Alalõualuu	5 (12.2)
Lülisammas	19 (46.3)
Roided	1 (2.4)
Reieluu	2 (5)
Sääreluu	3 (7.3)
Pindluu	2 (5)
Tarsaalid	5 (12.2)
Metakarpaalid	1 (2.4)
Sõrmelülid	3 (7.3)
Kokku	41



# 17-aastane neiu vasaku alalõua valu ja paistetusega, CNO diagnoosini 17 k.



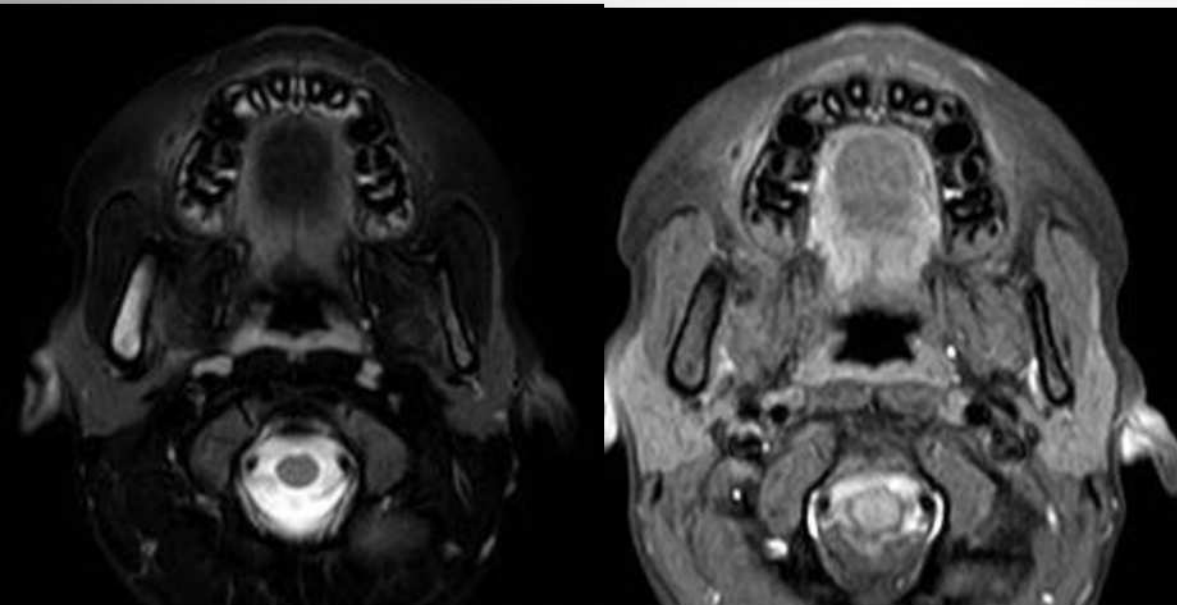
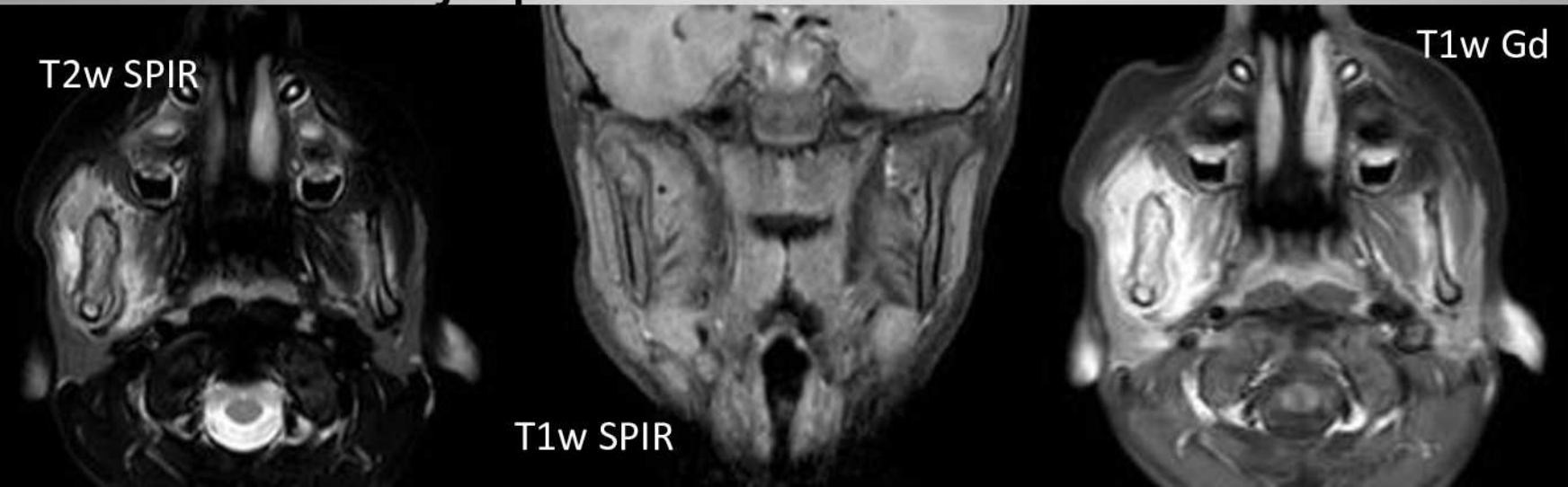
10/2011

09/2011



04/2019

# 7a poiss, 3 kuu jooksul parema alalõualuu piirkonna süvenev valu ja paistetetus



- 02/2017
- korrigeeritud radiol dgn päev peale uuringut
- histoloogiline dgn kinnitus 3 näd peale uuringut

- Kontrolluuring peale NSAID -> BPS
- 04/2018

# Kokkuvõtteks

- viimastel aastatel on CNO diagnoosimise aeg lühenenud
- teadlikkus CNO diagnoosist on tõusnud
- sümmeetrilised iseloomuliku mustriga hulgakolded on iseloomulikud CNO
- MRT tuleb eelistada KT ja NM/SPECT-uuringutele
- kogu keha MRT on parim meetod subkliiniliste kollete avastamiseks ja hulgakoldelise CNO diagnoosimiseks ja jälgimiseks

# Kasutatud kirjandus (1)

- Chen Z, Cheng L, Feng G (2018) Bone inflammation and chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 22(5):1380–1386
- Alshammari A et al (2013) Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: a multidisciplinary approach is needed to establish a diagnosis. *World J Nucl Med* 12(3):120–123
- Deogaonkar K et al (2008) Chronic recurrent multifocal osteomyelitis presenting as acute scoliosis: a case report and review of literature. *Eur Spine J* 17(Suppl 2):S248–S252
- Walsh P et al (2015) Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: nine years' experience at a statewide tertiary paediatric rheumatology referral centre. *Rheumatology* 54(9):1688–1691
- Greenwood S, Leone A, Cassar-Pullicino VN (2017) SAPHO and recurrent multifocal osteomyelitis. *Radiol Clin North Am* 55(5):1035–1053
- Girschick H et al (2018) The multifaceted presentation of chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a series of 486 cases from the Eurofever international registry. *Rheumatology (Oxford)*
- Silier CCG et al (2017) Chronic non-bacterial osteitis from the patient perspective: a health services research through data collected from patient conferences. *BMJ Open* 7(12):e017599
- Baltensperger M et al (2004) Is primary chronic osteomyelitis a uniform disease? Proposal of a classification based on a retrospective analysis of patients treated in the past 30 years. *J Craniomaxillofac Surg* 32(1):43–50
- Buch K et al (2019) Chronic Non-bacterial Osteomyelitis: A Review. *Calcified Tissue International*. 104:544–553
- Cox AJ, Zhao Y, Ferguson PJ (2017) Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and related diseases-update on pathogenesis. *Curr Rheumatol Rep* 19(4):18
- Hedrich CM, Hahn G, Girschick HJ, Morbach H. A clinical and pathomechanistic profile of chronic nonbacterial osteomyelitis/ chronic recurrent multifocal osteomyelitis and challenges facing the field. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9:845–54.

# Kasutatud kirjandus (2)

- Stern SM, Ferguson PJ. Autoinflammatory bone diseases. *Rheum Dis Clin N Am*. 2013;39:735–49.
- Borzutzky A, Stern S, Reiff A, Zurakowski D, Steinberg EA, Dedeoglu F, et al. Pediatric chronic nonbacterial osteomyelitis. *Pediatrics*. 2012;130:e1190–e7.
- Ferguson PJL, Laxer RM. Autoinflammatory bone disorders. In: Petty L, Lindsley, Wedderburn, editors. *Textbook of pediatric rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 627–41.
- Giedion A, Holthusen W, Masel LF, Vischer D. Subacute and chronic “symmetrical” osteomyelitis. *Ann Radiol*. 1972;15(3):329–42.
- Jansson A, Renner ED, Ramser J, Mayer A, Haban M, Meindl A, et al. Classification of non-bacterial osteitis: retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. *Rheumatology* 2007;46:154–60.
- Jansson AF, Muller TH, Gliera L, Ankerst DP, Wintergerst U, Belohradsky BH, et al. Clinical score for nonbacterial osteitis in children and adults. *Arthritis Rheum*. 2009; 60:1152–1159.
- Roderick MR, Sen ES, Ramanan AV. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children and adults: current understanding and areas for development. *Rheumatology (Oxford)*. 2017.
- Wipff J, Costantino F, Lemelle I, Pajot C, Duquesne A, Lorrot M, et al. A large national cohort of French patients with chronic recurrent multifocal osteitis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(4):1128-37.
- Khanna G, Sato T.S.P, Ferguson P. Imaging of Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis. *RadioGraphics* 2009; 29:1159–1177
- Leclair N, Thörmer G, Sorge I, Ritter L, Schuster V, Hirsch FW. Whole-Body Diffusion-Weighted Imaging in Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis in Children. *PLoS One*. 2016; 11(1): e0147523
- Andronikou S, Mendes da Costa T, Hussien M, Ramanan AV. Radiological diagnosis of chronic recurrent multifocal osteomyelitis using whole-body MRI-based lesion distribution patterns. *Clinical Radiology* 74 (2019) 737.e3e737.e15



Tänan!





# CNO kliiniline skoor

**Table 2.** Optimal multivariable logistic regression model for calculating the clinical score for a diagnosis of nonbacterial osteitis\*

Risk factor	Logistic regression coefficient	SE	OR	P	Score coefficient
Normal blood cell count	4.40	1.39	82	0.002	13
Symmetric lesions	3.40	1.44	30	0.018	10
Lesions with marginal sclerosis	3.29	0.66	27	<0.001	10
Normal body temperature	3.01	1.18	20	0.011	9
Vertebral, clavicular, or sternal lesions	2.63	0.84	14	0.002	8
Radiologically proven lesions $\geq 2$	2.39	0.72	11	0.001	7
CRP $\geq 1$ mg/dl	1.93	0.68	7	0.005	6
Total clinical score					63

\* Risk factors were included if the regression coefficient was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Score coefficients are the scaled coefficients of the logistic regression values and represent the score component for each risk factor. If the individual does not have the specific risk factor, his or her contribution to the total clinical score for that characteristic is zero. The total clinical score is the sum of score coefficients not equal to zero, with a range of 0–63. OR = odds ratio; CRP = C-reactive protein.

- 0 - 28 punkti – tõenäoliselt pole tegemist CNO (negatiivne ennustusväärtus 97%)
- 29 – 38 punkti – kahtlus CNO (80% tõenäosus, et tegemist on CNO)
- 39 -63 punkti – tõenäoliselt CNO (positiivne ennustusväärtus 97%).

*Jansson et al, 2009*