

Chronisch nicht-bakterielle Osteomyelitis

Klinik, Diagnostik, Therapie

Daniela Kaiser, Luzern

Die chronisch nicht-bakterielle Osteomyelitis/Osteitis CNO oder chronisch rezidivierende multifokale Osteomyelitis CRMO, ist eine seltene aber zunehmend häufiger diagnostizierte Erkrankung des Kindesalters. Die Inzidenz wird mit etwa 4:100000 angegeben. Die nicht-bakterielle Osteomyelitis wird heute dem rheumatischen Formenkreis zugeordnet als **autoinflammatorische Erkrankung**.

Das Konzept der autoinflammatorischen Erkrankungen wurde erstmals Ende der 1990er Jahre vorgeschlagen, als man die genetische Ursache der periodischen Fiebersyndrome wie das TNF-Rezeptor assoziierte periodische Fiebersyndrom TRAPS und das FMF-Gen identifizierte. Mac Dermott et al verwendeten den Begriff Autoinflammation, um hervorzuheben, dass es sich bei diesen scheinbar spontanen

entzündlichen Reaktionen nicht um eine autoimmune Erkrankung handelt, da weder autoreaktive T-Zellen noch Antikörper nachgewiesen werden können. Die Immunantwort wird bei autoinflammatorischen Erkrankungen durch Zellen und Moleküle des angeborenen (innate) Immunsystems und nicht durch das erworbene (adaptive) Immunsystem getriggert. So wird auch bei der nicht-bakteriellen Osteomyelitis als mögliche Pathogenese ein Ungleichgewicht zwischen pro-inflammatorischen (IL-6, TNF- α) und anti-inflammatorischen (IL-10) Zytokinen beschrieben. Verschiedene Beobachtungen lassen auch bei der chronisch nicht-bakteriellen Osteomyelitis auf eine genetische Ursache schliessen. Bei den selteneren autoinflammatorischen Knochenerkrankungen wie dem DIRA (deficiency of IL-1 Receptor agonist) und Majeeed-Syndrom konnten entsprechend molekulare Defekte identifiziert werden. Gemeinsames Kennzeichen dieser verschiedenen autoinflammatorischen Knochenerkrankungen ist die sterile Entzündung als Resultat der gestörten Regulation des angeborenen Immunsystems. Dadurch kommt es zu einer entzündlichen zellulären Infiltration des Knochens mit Aktivierung der Osteoklasten, im Weiteren Osteolysen und ein gesteigertes Knochenremodelling. Die sporadisch auftretende CNO stellt die am häufigsten vorkommende Erkrankung aus diesem Formenkreis dar.

Früher ist man davon ausgegangen, dass eine Osteomyelitis immer eine bakterielle Ursache hat, auch wenn man keinen Erreger nachweisen konnte. 1972 wurde von A. Giedion erstmals das Krankheitsbild der chronischen rezidivierenden multifokalen Osteomyelitis als nichtinfektiöses Krankheitsbild beschrieben. Heute kennt man eine grosse Diversität mit multi- aber auch unifokaler Präsentation sowie rezidivierenden und chronisch aktiven Verlaufsformen. Deshalb wurde die Bezeichnung nicht-bakterielle Osteitis (NBO) oder chronisch nicht-bakterielle Osteitis (CNO) vorgeschlagen.

Klinik

Die CNO betrifft deutlich häufiger Mädchen als Jungen. Der typische Altersgipfel bei Erkrankungsbeginn liegt um das 10. Lebensjahr (*Abb. 1*).

Im Gegensatz zur bakteriellen Osteomyelitis präsentieren sich die Patienten mit aseptischer Osteomyelitis in gutem Allgemeinzustand, sind afebril oder subfebril. Vorstellungsgrund sind die ausgeprägten lokalen, häufig auch nachts vorhandenen Knochenschmerzen. Ge-

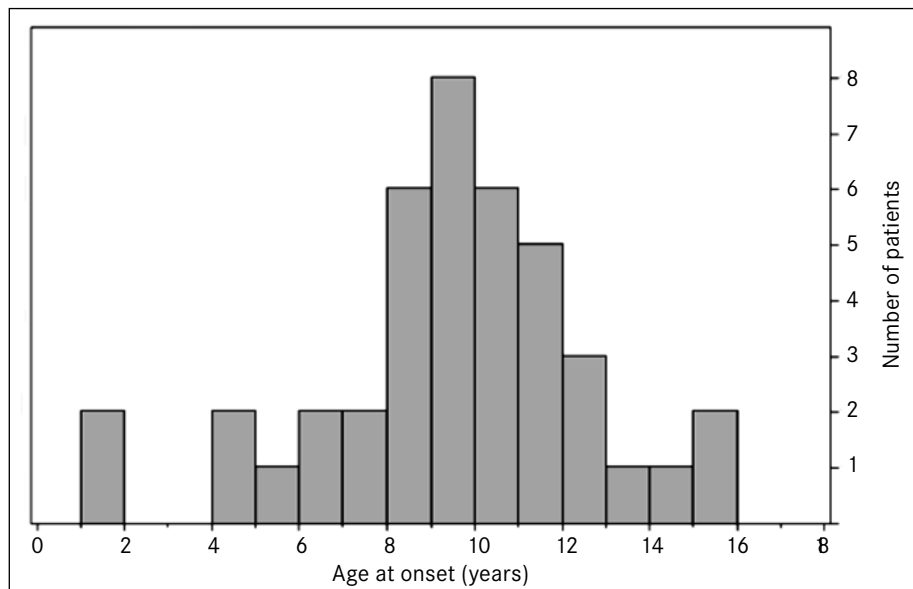


Abbildung 1: Erkrankungsbeginn bei eigener Kohorte von 41 Patienten.



Abbildung 2

legentlich findet sich eine lokale Schwellung, Rötung und Überwärmung (Abb. 2).

Meist dauert es mehrere Wochen oder Monate bis die richtige Diagnose gestellt wird, insbesondere wenn nur ein Herd zu Beginn der Erkrankung vorhanden ist. Das klinische Spektrum der CNO variiert beträchtlich zwischen Manifestationen mit einer unifokalen Läsion, Befall einer Körperregion oder multiplen Herden im Sinne einer CRMO als schwerste Form. Beschrieben sind in der Literatur bis 27 geografische Läsionen bei einem Patienten. Die mittlere Erkrankungsdauer beträgt etwa 2 Jahre.

Typische **Lokalisationen** sind die Clavicula, die Metaphysen der langen Röhrenknochen sowie der Befall der Wirbelkörper und des Beckens. Die Osteitis kann aber an jeder Lokalisation des Skeletts auftreten mit Ausnahme des Neurocraniums (Abb. 3).

Bei Patienten mit CNO können dermatologische Auffälligkeiten gefunden werden: am häufigsten Zeichen einer Psoriasis und als Sonderform der Psoriasis die palmoplantare Pustulose (PPP). Dabei handelt es sich um gruppierte Bläschen an Handflächen oder

Fusssohlen, die rasch eintrüben und zu Pusteln werden (Abb. 4). Der Inhalt ist steril und enthält neutrophile Granulozyten. Im chronifizierten Stadium zeigen sich keratotische Veränderungen mit Schuppungen. Die CNO ist auch mit anderen neutrophilen Dermatosen vergesellschaftet wie dem Sweet-Syndrom oder dem Pyoderma gangraenosum.

Im Krankheitsverlauf kann eine Synovitis auftreten, nicht selten eine Sacroileitis.

Auch beim SAPHO-Syndrom (Synovitis, Akne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis) finden sich neben der Osteitis eine Synovitis oder eine neutrophile Dermatoe. Das SAPHO-Syndrom wird häufiger bei Erwachsenen diagnostiziert. Es ist bisher unklar, ob es sich um dieselbe Erkrankung mit verschiedener Präsentation handelt. Gewisse Autoren haben die Hypothese formuliert, dass die CNO die pädiatrische Form des SAPHO-Syndroms darstellt.

Diagnostik

Die CNO ist eine Ausschlussdiagnose, da weder die klinische Präsentation noch die

Laboruntersuchungen krankheitsspezifisch sind. Es existiert kein spezifischer Biomarker für die Diagnose oder Bestimmung der Krankheitsaktivität und bisher auch keine nachweisbare Genmutation oder HLA-Assoziation. Die BSR und das CRP können moderat erhöht sein. Die Diagnose muss deshalb klinisch, radiologisch und manchmal auch histologisch abgegrenzt werden von anderen Knochenaffektionen.

Die Differentialdiagnose umfasst Infektionen im Sinne einer septischen Osteomyelitis oder Tbc, neoplastische Erkrankungen wie ein Osteosarkom, eine Leukämie oder Lymphom. Weiter kann sich auch eine Langerhanszellhistiozytose, ein Osteoidosteom oder eine Osteonekrose ähnlich manifestieren. Weitere autoinflammatorische Erkrankungen, die mit einer Osteitis einhergehen sind das DIRA, PAPA- (Pyogene Arthritis, Pyoderma gangraenosum) und Majeed Syndrom, welche differentialdiagnostisch miteinbezogen werden.

Die Histologie ist unspezifisch. Die zelluläre Infiltration ist abhängig vom Krankheitsstadium. In der frühen Phase dominieren die Neu-

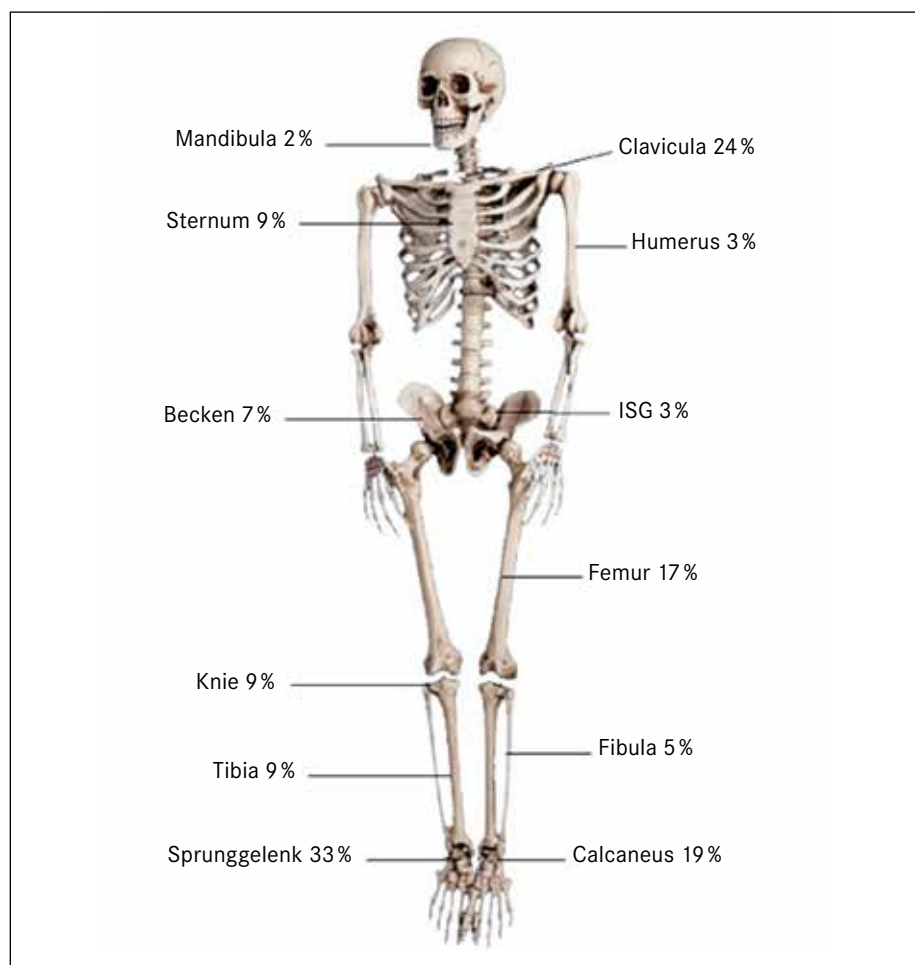


Abbildung 3: Die am häufigsten beteiligten anatomischen Regionen, Ref. 5.



Abbildung 4: Palmoplantare Pustulose.



Abbildung 5: CT Distaler Femur links mit Osteolysen und Sklerosen.

trophilen. Monocyten, Makrophagen, Lymphocyten und insbesondere Plasmazellen finden sich in den späteren Stadien. Das bedeutet, dass mit der Biopsie keine Abgrenzung zur bakteriellen Osteomyelitis erfolgen kann. Die offene Biopsie erlaubt aber den Ausschluss einer Neoplasie (Osteosarkom, Ewing-Sarkom) oder einer Langerhanszellhistiozytose. Gleichzeitig kann eine extensive mikrobielle Untersuchung stattfinden. Die offene Biopsie kann nicht durch eine Feinnadelbiopsie ersetzt werden aufgrund der häufig falschen Resultate.

Etwa 2–3 Wochen nach Beginn der Symptomatik zeigen sich im konventionellen Röntgenbild erste Veränderungen im Sinne von Osteolysen, Sklerosen (Abb. 5) und Hyperostosen (Abb. 6). Die früher häufig durchgeführte Skelettszintigraphie erfasst nur etwa 75 % der Herde. Mittels MRI können alle Herde, auch die im konventionellen Röntgen nicht sichtbaren, diagnostiziert werden, da das MRI auch während frühen Krankheitsstadien sensitiv ist, wo lediglich ein Knochenmarksödem und noch keine Erosionen vorhanden sind. Die kürzlich publizierten Studien zeigen den Nutzen eines **Ganzkörper-MRI**. Die Diagnosestellung kann beschleunigt werden, da typische Muster des bilateralen und multifokalen Knochenbefalls gesehen werden. Ebenfalls erlaubt das Ganzkörper-MRI eine bessere Beurteilung der Krankheitsaktivität. Asymptomatische Herde können entdeckt werden, was insbesondere bei spinalem Befall wichtig ist aufgrund möglicher Komplikationen.

Therapie

Die Literatur zeigt, dass zu Beginn der Erkrankung etwa 50 % der Patienten primär antibiotisch behandelt werden, obwohl Antibiotika den Krankheitsverlauf nicht beeinflussen können.

Nicht-steroidale Antirheumatika sind die Medikamente der ersten Wahl und können bei mehr als der Hälfte eine Resolution der Symptomatik erbringen. Bei schubweisem Verlauf ist eine kurzfristige Therapie mit Steroiden möglich. Als second-line-Therapie werden Salazopyrin oder Methotrexat eingesetzt. Eine Verbesserung der Symptome kann aber nur bei wenigen Patienten erreicht werden und dies eher bei Patienten mit gleichzeitiger Arthritis. In den vergangenen Jahren erschienen mehrere Publikationen zum Einsatz von **Bisphosphonaten** (BP). In der Pädiatrie werden Bisphosphonate eingesetzt bei Kindern mit erhöhtem Frakturrisiko im Rahmen der Osteogenesis imperfecta oder bei primärer oder sekundärer Osteoporose. Bisphosphonate wie das häufig verwendete Pamidronat sind effektive Inhibitoren der Osteoklasten, haben aber auch einen anti-entzündlichen Effekt. Zwischen 50–75 % der behandelten Patienten mit CNO zeigen in den bisher publizierten Daten mit kleinen Fallzahlen ein gutes Ansprechen. Interessanterweise fand sich in diesen Untersuchungen, auch bei klinischem Ansprechen auf die Therapie im Sinne einer Schmerzfremheit, im Kontroll-MRI häufig eine persistierende subklinische Osteitis. Dieser Befund deckt sich mit der klinischen Beobachtung, dass die radiologischen Befunde nicht mit der Klinik korrelieren. Bisphosphonate gehen mit vielfältigen, erheblichen Nebenwirkungen wie atypischen Frakturen oder Osteonekrosen des Kiefers einher. Auch wenn diese Nebenwirkungen bei Kindern nicht beschrieben sind, muss man bedenken, dass Bisphosphonate eine Halbwertszeit von 10 Jahren haben. Die Indikation sollte insbesondere beim weiblichen Geschlecht sorgfältig gestellt werden. Dies gilt ebenfalls für die **TNF- α -Blocker**, die teilweise ein gutes Ansprechen zeigen, aber mit einer Immunsuppression einhergehen.

Fazit

Eine Osteomyelitis muss nicht immer infektiös bedingt sein! Die nicht-bakterielle Osteomyelitis als inflammatorischer Prozess des Knochens, präsentiert sich klinisch und radiologisch sehr unterschiedlich. Die Evolution der nicht-bakteriellen Osteomyelitis ist in etwa 80 % der Fälle gutartig und selbstlimitierend innerhalb einiger Monate oder wenigen Jahren. Langjährige chronische Verläufe haben aber eine signifikante Morbidität. Ein vertebraler Befall kann zu Komplikationen führen mit Wirbelkörperfrakturen, Vertebra plana und konsekutiver Skoliosebildung. Pathologische Frakturen und Defektheilungen sind auch an anderen Lokalisationen möglich. Die Behandlung der CNO ist empirisch, da bisher keine Placebo-kontrollierten, randomisierten Studien verfügbar sind. Die therapeutische Herausforderung sind die ausgeprägten Knochenschmerzen und der vertebrale Befall. Der Einschluss von Patienten in ein breites europäisches Register (www.printo.it/eurofever) wird es in Zukunft erlauben, prospektive Studien mit grösseren Kohorten durchzuführen, um die Therapie effektiver zu gestalten.

Referenzen

- 1) Jansson AF, Grote V. ESPED Study Group. Nonbacterial osteitis in children: data of a German Incidence Surveillance study. Acta Paediatrica 2011; 100: 1150–1157.
- 2) Roderick M., Shah R., Finn A., Ramanan A.V. Efficacy of pamidronate therapy in children with chronic non-bacterial osteitis: disease activity assessment by whole body magnetic resonance imaging. Rheumatology 2014, 53: 1973–1976.
- 3) Miettinen PM, Wie X, Kaura D et al. Dramatic pain relief and resolution of bone inflammation following pamidronate in 9 pediatric patients with persistent chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). Pediatr Rheumatol Online J 2009; 7: 2.
- 4) Hedrich et al. Autoinflammatory bone disorders with special focus on chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). Pediatric Rheumatology 2013; 11: 47.
- 5) Girschick et al. Chronic non-bacterial osteomyelitis in children. Ann Rheum Dis 2005; 64: 279–285.

Korrespondenzadresse

Dr. med. D. Kaiser, Leitende Ärztin
Pädiatrie & Kinderreumatologie
Kinderspital Luzern
6000 Luzern 16
daniela.kaiser@luks.ch

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.



Abbildung 6: Rx linke Clavicula mit Hyperostose.