

Ausgeprägte diaphysäre Knochenbeteiligung bei 2 Patienten mit chronisch nichtbakterieller Osteomyelitis (CNO)

Bei der chronisch nichtbakteriellen Osteomyelitis (CNO) handelt es sich um eine autoinflammatorische Knochenentzündung bisher ungeklärter Ursache [1]. Aufgrund fehlender Biomarker handelt es sich weiterhin um eine Ausschlussdiagnose; die Diagnosestellung erfolgt in Zusammenschau der klinischen, laborchemischen und typischen MR-tomografischen Befunde. Dabei besitzt insbesondere die Ganzkörper-MRT bei entsprechender Sensitivität einen hohen Stellenwert in der Diagnosefindung [2, 3]. Typisch sind hierbei symmetrische Signalveränderungen in den Meta- und Epiphysen der langen Röhrenknochen und/oder der Klavikula, Mandibula sowie der Wirbelsäule [4, 5]. Wir präsentieren 2 Fälle von Patienten mit ausgeprägten, knöchernen Veränderungen der langen Röhrenknochen mit ungewöhnlichem diaphysärem Befallsmuster und gutem Ansprechen auf eine Bisphosphonat-Therapie.

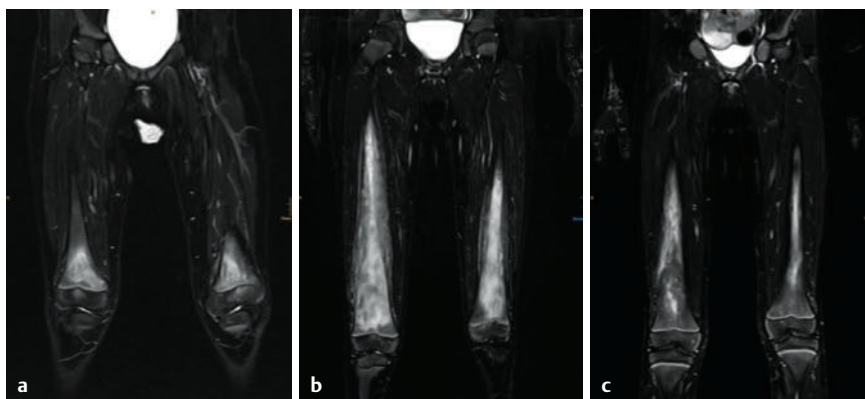
Fall 1: 3-jährige CNO-Patientin mit ausgeprägter periostaler Knochenneubildung der Femora beidseits

Anamnese

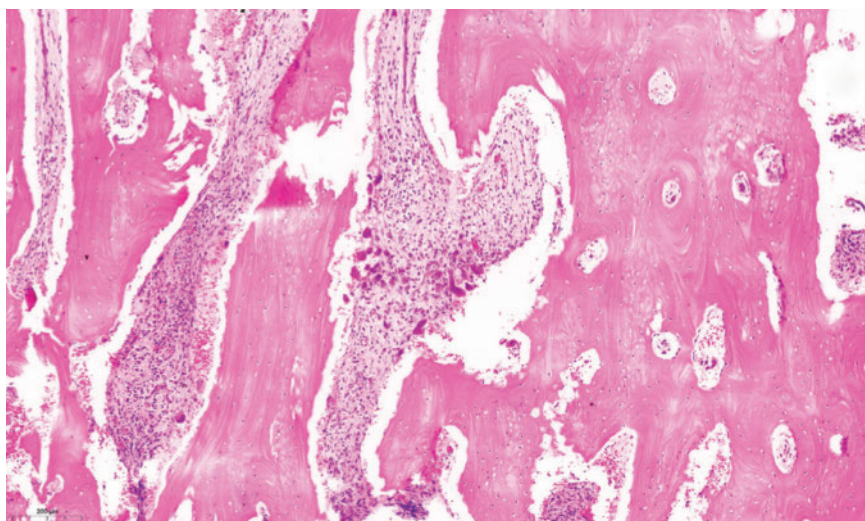
Die bislang gesunde Patientin wurde uns aus einer externen Klinik im Alter von 3 Jahren mit druckschmerzhafter Schwellung des linken Innenknöchels ohne Fieber zugewiesen. Unter dem Verdacht einer bakteriellen Osteomyelitis war bereits extern die antibiotische Therapie mit Clindamycin und Cefuroxim über jeweils 3 Wochen mit fehlender Besserung erfolgt.

Aufnahmebefund

Leicht reduzierter Allgemeinzustand, Körpermaße: Gewicht 13,2 kg (19. P, SDS -0,89), Körperlänge 96 cm (31. P, SDS -0,51), unauffälliger pädiatrisch-ärztlicher Untersuchungsbefund, afebril. Schwellung und Überwärmung im Bereich des Malleolus medialis, Gelenkstatus ansonsten unauffällig.



► **Abb. 1** Fall 1 mit Ganzkörper-MRT (coronare TIRM-Sequenzen): (a) Signalanhebungen im Knochenmarkraum der distalen Femurmetaphysen beidseits; (b) progrediente inhomogene Signalanhebungen im Knochenmarkraum der distalen Femordia- und metaphysen mit rechtsbetonter periostaler Knochenneubildung; (c) regrediente inhomogene Signalanhebungen im Knochenmarkraum der Femurdiaphysen und vollständige Normalisierung der distalen Femurmetaphysen.



► **Abb. 2** Knochenbiopsie im Rahmen der Erstdiagnose (Fall 1): HE, 10×: chronisch-granulierende und fibrosierende Osteomyelitis mit ausgeprägten zellulären Knochenumbauvorgängen.

Labor

Bei Aufnahme anhaltend systemische Entzündungsreaktion mit Thrombozytose (548 GPT/l [RB: 150–400 GPT/l]), erhöhter BSG (BSG nach 1 h 59 mm [RB: < 20 mm]) sowie erhöhtem CRP (30,2 mg/l [RB: < 5,0 mg/l]). LDH und Harnsäure unauffällig.

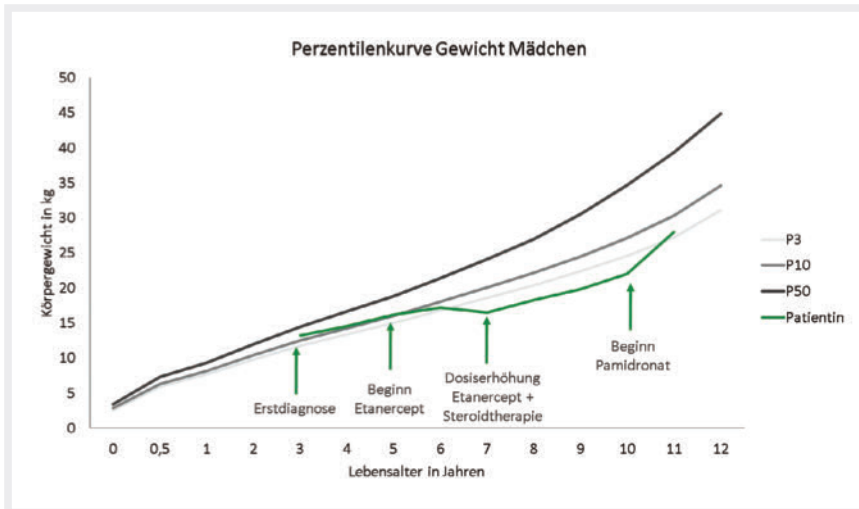
Bildgebung und Histologie

Bei Übernahme zeigten sich in der lokalen MRT deutliche Signalveränderungen der distalen Tibiadiaphyse und -metaphyse links sowie Herde in den distalen Femora

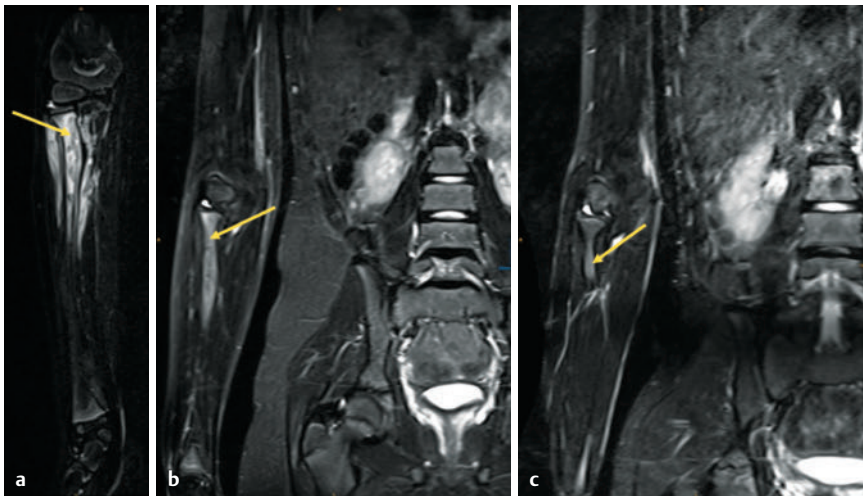
(Dia-, Meta- und Epiphysen) beidseits in der nachfolgenden Ganzkörper-MRT (► **Abb. 1a**). Die Knochenbiopsie der linken Tibia wies eine chronisch-fibrosierende und granulierende Entzündung im Markraum mit Zeichen des Knochen- und anbaues auf (► **Abb. 2**); kein Anhalt für Malignität. Die Erregerdiagnostik blieb negativ.

Therapie und Verlauf

Unter dem Verdacht einer chronisch nichtbakteriellen Osteomyelitis (CNO) erfolgte ein oraler Prednisolon-Puls (2 mg/kg/Tag über 7 Tage) sowie die antiphlogisti-



► **Abb. 3** Gewichtsverlauf der Patientin im Krankheitsverlauf (Fall 1).



► **Abb. 4** Fall 2 mit MRT (coronare TIRM-Sequenzen) des Unterarmes rechts (a) und des ganzen Körpers (b, c): (a) inhomogene Signalanhebungen in der proximalen Radiusdia- und -metaphyse rechts mit periostaler Knochenneubildung; (b) regrediente Signalanhebungen im Knochenmarkraum des proximalen Radius; (c) vollständige Normalisierung im Knochenmarkraum des proximalen Radius.

sche Dauertherapie mit Ibuprofen. Darunter wurde zunächst eine Beschwerdefreiheit erreicht.

Im Alter von 5 Jahren präsentierte sich die Patientin mit Knieschmerzen. MR-tomografisch zeigte sich eine Befundverschlechterung mit zunehmender Beteiligung beider distaler Femora (von epi/meta- nach diaphysär aufsteigend) und periostaler Knochenneubildung. Daraufhin erfolgte eine Therapieeskalation um den TNF-Inhibitor Etanercept. MR-tomografische Verlaufskontrollen zeigten ein gemischtes Ansprechen, die Patientin war erstaunlicherweise nahezu symptomfrei.

Im Alter von 7 Jahren imponierten zunehmend belastungsabhängige Schmerzen des linken Fußes (jedoch nicht im Bereich der Femora). Die Ganzkörper-MRT wies ausgeprägte Knochenaufreibungen und Kortikalisdestruktionen diaphysär der Femora bds. und der linken Tibia auf (► **Abb. 1b**). Aufgrund des ausgeprägten Befundes erfolgte die interdisziplinäre Besprechung im Tumorboard sowie eine erneute Knochenbiopsie, die wiederholt keinen Hinweis für Malignität oder Infektion mit Mykobakterien erbrachte. Aufgrund der Therapieeskalation der Eltern war eine Therapieumstellung nicht möglich, lediglich die Dosissteigerung von Etanercept und ein erneuter ora-

ler Steroid-Puls wurden familiär mitgetragen. Das Kind zeigte im Krankheitsverlauf eindrücklich ein mangelndes Gedeihen mit perzentilenflüchtigem Wachstum und fehlender Gewichtszunahme (► **Abb. 3**). Aufgrund des jungen Alters bei Krankheitsbeginn und ungewöhnlichem Verlauf erfolgte eine Trio-Exomanalyse zum Ausschluss genetischer Ursachen – diese blieb unauffällig.

Nach wiederholten Gesprächen stimmte die Familie einer intravenösen Bisphosphonat-Therapie zu, als die Patientin 10 Jahre alt war. Hierunter kam es zu einer MR-tomografischen Regredienz der ausgedehnten Manifestationen der Femora beidseits bei klinischer Beschwerdefreiheit (► **Abb. 1c**).

Fall 2: 10-jähriger Patient mit diaphysär lokalisierter CNO im proximalen Radius rechts

Anamnese

Ein 10-jähriger Junge stellte sich in unserer Klinik aufgrund einer akut aufgetretenen schmerzhaften Schwellung des rechten Unterarms vor; ein Trauma war nicht erinnerlich. Es bestand eine Morgensteifigkeit anhaltend bis zur ersten Schulstunde. Der Patient beklagte zudem Schmerzen im Oberschenkel- und Kniebereich beidseits nach längeren Laufstrecken. Es bestand keine B-Symptomatik.

Aufnahmebefund

Klinisch imponierte bei Aufnahme eine Schonhaltung des rechten Armes mit Streck- und Beugedefizit sowie deutlicher Schwellung am proximalen Ellenbogen mit lokaler Überwärmung. Der pädiatrisch-internistische Aufnahmebefund war unauffällig.

Labor

Paraklinisch zeigte sich eine grenzwertig erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG nach 1 h 16 mm [RB < 15 mm/h]) bei im Übrigen normwertigen Entzündungsparametern. LDH und Harnsäure waren unauffällig.

Bildgebung und Histologie

In der akut durchgeführten lokalen MRT des rechten Unterarmes zeigten sich Signalveränderungen in der proximalen Dia-

und Metaphyse mit Kortikalisdestruktion, periostaler Knochenneubildung und Umgebungsreaktion, sodass ein maligner Knochentumor mittels Inzisionsbiopsie ausgeschlossen werden musste (► **Abb. 4**). Histologisch zeigte sich eine vornehmlich myxoiden Läsion mit herdförmig begleitendem lymphoplasmazellulärem Entzündungsinfiltrat. Die Erregerdiagnostik blieb negativ. Aufgrund des histopathologisch unklaren Befundes und der eindrücklichen schmerzhaften Schwellung des proximalen Radius erfolgte eine erneute Biopsie nach 5 Wochen mit Hinweis auf einen schweren entzündlichen Prozess, erneut ohne Malignitätsanhalt.

Therapie und Verlauf

Die Ganzkörper-MRT zeigte weitere diffus flächige Signalanhebungen der distalen Tibiametaphysen bds. sowie des Os cuboideum rechts, sodass aufgrund der Multifokalität und der z. T. typischen Lokalisation die Diagnose einer CNO gestellt wurde. Es erfolgte die antiphlogistische Dauertherapie mit Naproxen sowie eine rasche Therapieerweiterung um Bisphosphonate. Bereits nach dem ersten Pamidronatzyklus von 1 mg/kg/d über 3 Tage zeigte sich klinisch und radiologisch eine deutliche Befundbesserung. Nach insgesamt 4 Pamidronat-Zyklen im Abstand von 3 Monaten war der Patient beschwerdefrei mit vollständiger Teilhabe am Alltag. Die MRT-Verlaufskontrolle zeigte lediglich noch Residuen der distalen Tibiametaphyse rechts und der proximalen Tibiametaphyse links. Die begleitende antiphlogistische Dauertherapie mit Naproxen konnte kürzlich beendet werden.

Diskussion

Die Diagnosestellung einer CNO bleibt in manchen Fällen mit untypischen klinischen und MR-tomografischen Präsentationen sowie histologisch uneindeutigen Befunden eine Herausforderung. Hierbei sollte ein interdisziplinärer Austausch mit Beteiligung verschiedener Fachrichtungen (Pädiatrische Rheumatologie, Pädiatrische Hämatonkologie, Pädiatrische Radiologie, Pathologie) angestrebt werden. In den von uns präsentierten 2 Fällen zeigte sich in der MRT ein ungewöhnliches Befallsmuster für eine CNO mit ausgeprägter diaphysärer Beteiligung. Ein diaphysärer Befall liegt nach

Auswertung von 486 CNO-Fällen des internationalen Eurofever Registers lediglich bei 15 % der Patienten vor und ist demnach deutlich seltener zu erwarten als eine metaphysäre (37 %) oder epiphysäre (23 %) Manifestation [6]. Diese geht gehäuft mit einer lytischen Zerstörung und periostaler Knochenneubildung einher [7]. Destruierende Verläufe sind bei der CNO bei unterschiedlicher Knochenbeteiligung beschrieben, insbesondere jedoch bei spinalen, mandibulären sowie klavikulären Manifestationen [8, 9]. Es sollten daher bei ungewöhnlichen Verläufen und/oder atypischem Befallsmuster des Knochens weitere Differenzialdiagnosen wie maligne Knochentumoren oder mögliche Systemerkrankungen (z. B. Langerhanszell-Histiozytose) ausgeschlossen werden [9].

Unsere beiden Patienten zeigten ein gutes Ansprechen auf die intravenöse Bisphosphonat-Therapie, sodass diese neben einem Wirbelkörperbefall auch bei schwerer, lokal destrukturierender CNO in Erwägung gezogen werden kann [10–13]. Dabei bleibt jedoch festzuhalten, dass es sich bei allen Second-Line-Therapeutika in der Behandlung der CNO (cDMARD, Biologika und Bisphosphonate) um Off-Label-Medikamente handelt; randomisiert-kontrollierte Studien zur Therapie der CNO im Kindesalter fehlen aktuell [14, 15].

KERNAUSSAGEN

- Neben der häufigeren epi- und metaphysären Beteiligung der langen Röhrenknochen kann bei der CNO der diaphysäre Befall mit einer deutlichen Knochendestruktion einhergehen.
- Insbesondere bei atypischen Verläufen und jungem Erkrankungsalter sollten Differenzialdiagnosen sicher ausgeschlossen werden.
- Die Betreuung von CNO-Patienten mit komplexen Verläufen sollte interdisziplinär erfolgen.

Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Autorinnen/Autoren



Timmy Strauß

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Rheumatologie und Immunologie



Anja Schnabel

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Rheumatologie und Immunologie



Jessica Pablik

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Institut für Pathologie



Gabriele Hahn

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Institut und Poliklinik für diagnostische und interventionelle Radiologie, Fachbereich Kinderradiologie



Normi Brück

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Rheumatologie und Immunologie

Korrespondenzadresse

Dr. med. Timmy Strauß

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
Deutschland
timmy.strauss@uniklinikum-dresden.de

Literatur

- [1] Hofmann SR, Schnabel A, Rösen-Wolff A et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis: pathophysiological concepts and current treatment strategies. *The Journal of rheumatology* 2016; 43: 1956–1964
- [2] Hedrich CM, Hofmann SR, Pablik J et al. Autoinflammatory bone disorders with special focus on chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Pediatric Rheumatology* 2013; 11: 1–10
- [3] Schnabel A, Nashawi M, Anderson C et al. TNF-inhibitors or bisphosphonates in chronic nonbacterial osteomyelitis?—Results of an international retrospective multicenter study. *Clinical Immunology* 2022; 238: 109018
- [4] Khanna G, Sato TS, Ferguson P. Imaging of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Radiographics* 2009; 29: 1159–1177
- [5] Neubauer H, Evangelista L, Morbach H et al. Diffusion-weighted MRI of bone marrow oedema, soft tissue oedema and synovitis in paediatric patients: feasibility and initial experience. *Pediatric Rheumatology* 2012; 10: 1–9
- [6] 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* 2018; 57: 1203–1211
- [7] Jurik AG. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Semin Musculoskelet Radiol* 2004; 243–253
- [8] Zhao DY, McCann L, Hahn G et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO) and chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Journal of translational autoimmunity* 2021; 4: 100095
- [9] Kostik MM, Kopchak OL, Maletin AS et al. The peculiarities and treatment outcomes of the spinal form of chronic non-bacterial osteomyelitis in children: a retrospective cohort study. *Rheumatology International* 2020; 40: 97–105
- [10] Schnabel A, Range U, Hahn G et al. Treatment response and longterm outcomes in children with chronic nonbacterial osteomyelitis. *The Journal of Rheumatology* 2017; 44: 1058–1065
- [11] Simm PJ, Allen RC, Zacharin MR. Bisphosphonate treatment in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *The Journal of pediatrics* 2008; 152: 571–575
- [12] 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 research & therapy* 2010; 12: 1–11
- [13] Hospach T, Langendoerfer M, von Kalle T et al. Spinal involvement in chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) in childhood and effect of pamidronate. *European journal of pediatrics* 2010; 169: 1105–1111
- [14] Morbach H, Hedrich CM, Beer M et al. Autoinflammatory bone disorders. *Clinical immunology* 2013; 147: 185–196
- [15] Sharma M, Ferguson PJ. Autoinflammatory bone disorders: update on immunologic abnormalities and clues about possible triggers. *Current opinion in rheumatology* 2013; 25: 658–664

Bibliografie

arthritis + rheuma 2023; 43: 418–421

DOI 10.1055/a-2051-7239

ISSN 0176-5167

© 2023. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany