

Χρόνια υποτροπιάζουσα πολυεστιακή οστεομυελίτιδα στα παιδιά. Υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία;

M. ΤΡΑΧΑΝΑ
C. PILKINGTON
P. WOO

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χρόνια υποτροπιάζουσα πολυεστιακή οστεομυελίτιδα (ΧΥΠΟ) είναι μια σπάνια, χρόνια, μη λοιμώδης, φλεγμονώδης νόσος του μυοσκελετικού συστήματος, η οποία χαρακτηρίζεται από απρόβλεπτη πορεία με εξάρσεις και αυτόματες υφέσεις. Οι οστικές βλάβες εμφανίζονται κλινικά σαν επίμονο, υποτροπιάζον άλγος και ευαισθησία που επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής των πασχόντων παιδιών και των οικογενειών τους.

Η μελέτη αυτή αποσκοπεί στο να παρουσιάσει τα κλινικά χαρακτηριστικά, τα εργαστηριακά ευρήματα και την έκβαση της νόσου ανάλογα με τη θεραπεία που χρησιμοποιήθηκε.

Οκτώ κορίτσια και 4 αγόρια, ηλικίας 20 μηνών έως 11 ετών παρακολούθησαν για ΧΥΠΟ από το 1996 έως το 2004, στο Νοσοκομείο GOS του Λονδίνου, με βάση τις οστικές βλάβες στις ακτινογραφίες, την αυξημένη συγκέντρωση ραδιενεργού υλικού στις ίδιες περιοχές, τις αρνητικές καλλιέργειες για μικροοργανισμούς στο υλικό της βιοψίας και την ιστολογική ένδειξη για μη ειδική χρόνια οστεομυελίτιδα.

Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 3,5 χρόνια και ο μέσος αριθμός εξάρσεων για κάθε ασθενή ήταν 4 κάθε χρόνο. Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου ήταν ο πόνος, η διόγκωση και η κωλύτητα. Οι περισσότεροι ασθενείς (11/12) είχαν πολλαπλή εντόπιση του πόνου. Οι 7/12 είχαν αυξημένη ΤΚΕ (μέση τιμή 41,4) και είχαν χειρότερη πρόγνωση από τους ασθενείς με φυσιολογική ΤΚΕ. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) και τα αναλγητικά φάρμακα τα οποία χρησιμοποιήθηκαν στους περισσότερους ασθενείς (12/12 και 9/12 αντίστοιχα) βοήθησαν συμπτωματικά στον έλεγχο του πόνου αλλά δεν ανέκοψαν την πορεία της νό-

σου. Θεραπεία με στεροειδή χρειάστηκαν 10/12 ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί στα ΜΣΑΦ και πλήρη ύφεση πέτυχαν οι 4/10. Μεθοτρεξάτη δόθηκε σε 5/12 αλλά εξασφαλίσθηκε ύφεση μόνο σε 1/5, όταν συνδυάστηκε με στεροειδή. Σουλφασαλαζίνη δοκιμάστηκε σε 1/12 ασθενείς με επιτυχία. Ιντερφερόνη-γ δόθηκε σε 3/12 οι οποίοι απάντησαν θεαματικά, αλλά υποτροπίασαν 1-12 μήνες μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Τα διφωσφονικά, πρόσφατα χρησιμοποιούμενα φάρμακα στη ΧΥΠΟ, εξασφάλισαν άμεση λύση του πόνου σε 3/4 ασθενείς που εφαρμόστηκαν, όμως μικρής διάρκειας 2-8 εβδομάδων.

Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης δεν έχει βρεθεί αποτελεσματικό φάρμακο για τη θεραπεία της ΧΥΠΟ. Η επιλογή του φαρμάκου θα πρέπει να γίνεται με κριτήριο τον μακρύτερης διάρκειας έλεγχο των εξάρσεων της νόσου έτσι ώστε να εξασφαλισθεί ποιότητα ζωής στον ασθενή.

Ελληνική Ρευματολογία 2006,17(3):246-255

Όροι ευρητηρίου: χρόνια υποτροπιάζουσα πολυεστιακή οστεομυελίτιδα, θεραπεία.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) το οποίο περιλαμβάνει αρθρίτιδα, ακμή, φλυκταινώδη δερματίτιδα, υπερόσωση και οστεΐτιδα έχει περιγραφεί καλά στα παιδιά¹. Η πιο συνήθης εμφάνιση του συνδρόμου στο παιδικό πληθυσμό είναι η χρόνια, υποτροπιάζουσα, πολυεστιακή οστεομυελίτιδα (ΧΥΠΟ) (chronic recurrent multifocal osteomyelitis, CRMO) αν και μπορεί να εμφανιστεί σαν τοπική οστεΐτιδα με ή και χωρίς εκδηλώσεις από το δέρμα όπως φλυκταινώδη δερματίτιδα, ψωρίαση και σοβαρή ακμή²⁻⁴. Οποσδήποτε υπάρχουν παιδιά που εμφανίζουν μερικά ή ατελή χαρακτηριστικά της νόσου, ενώ τα δερματολογικά χαρακτηριστικά δεν είναι απαραίτητα για τη διάγνωση.

Η ΧΥΠΟ είναι μια αυτοπεριοριζόμενη, υποτροπιάζουσα, μη λοιμώδης φλεγμονώδης κατάσταση των οστών, άγνωστης αιτιολογίας που χαρακτη-

ρίζεται από απρόβλεπτη πορεία με εξάρσεις και αυτόματες υφέσεις. Οι βλάβες των οστών κλινικά προβάλλουν με σοβαρό, υποτροπιάζοντα πόνο και ευαισθησία, ειδικά τη νύχτα. Η κατάσταση αυτή επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα της ζωής του παιδιού και γενικώς έχει αντίκτυπο σ' όλη την οικογένεια⁵⁻⁷.

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για τη ΧΥΠΟ, αλλά αυτή είναι κυρίως συμπτωματική και αποσκοπεί στην ανακούφιση του πόνου. Η συμβατική θεραπεία περιλαμβάνει τα παυσίπονα και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), ενώ έχουν χρησιμοποιηθεί και άλλα φάρμακα όπως η μεθοτρεξάτη (MTX), τα από του στόματος κορτικοστεροειδή, η κολκικίνη, η σουλφασαλαζίνη και ο αντι-TNF παράγων infliximab, με ποικίλου βαθμού επιτυχία και τοξικότητα. Κανένα όμως θεραπευτικό σχήμα δεν έχει αποδειχθεί περισσότερο αποτελεσματικό^{8,9}.

Σκοπός αυτής της μελέτης είναι να παρουσιάσει τα χαρακτηριστικά της ΧΥΠΟ στα παιδιά καθώς και δεδομένα σχετικά με την έκβαση της νόσου ανάλογα με το είδος της θεραπείας, που εφαρμόστηκε.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν αναδρομικά τα ιστορικά παιδιατρικών ασθενών με ΧΥΠΟ που παρακολούθηθηκαν στο παιδορευματολογικό τμήμα του Great Ormond Street Hospital for Children and Middlesex Hospital του Λονδίνου κατά τη χρονική περίοδο 1996-2004.

Η διάγνωση της νόσου βασίσθηκε στην παρουσία ακτινολογικών οστικών βλαβών, στην αυξημένη συγκέντρωση ραδιοφαρμάκου στις πάσχουσες περιοχές από το σπινθηρογράφημα οστών και στην ένδειξη της μη λοιμώδους οστεομυελίτιδας από την οστική βιοψία. Από τα ιστορικά των ασθενών επιλέγησαν τα παρακάτω δεδομένα: ηλικία, φύλο, χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι τη διάγνωση, ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό νόσου του μυοσκελετικού, ύπαρξη ή απουσία ψωρίασης ή παλαμοπελματαίας φλυκταινώδους δερματίτιδας, τοπικά και γενικά συμπτώματα,

ευρήματα από τον παρακλινικό έλεγχο (ΤΚΕ και CRP), ολοσωματικό σπινθηρογράφημα οστών με Tc99, ακτινογραφίες, αξονική τομογραφία (CT) και μαγνητική τομογραφία (MRI) περιοχών με πόνο ή/και με αυξημένη συγκέντρωση ραδιοφαρμάκου, ιστολογικά ευρήματα από τις οστικές βιοψίες, διάρκεια παρακολούθησης, αριθμός επεισοδίων πόνου ανά έτος, προσδιορισμός του HLA-B27 και θεραπείες που χρησιμοποιήθηκαν.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1. Επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών (πίνακας 1).

Δώδεκα ασθενείς διαγνώστηκαν με ΧΥΠΟ (8 κορίτσια και 4 αγόρια), με μέση ηλικία $7,55 \pm 2,62$ χρόνια κατά την έναρξη της νόσου και οι σε 6/12 ασθενείς είχαν οικογενειακό ιστορικό αυτοάνοσου νοσήματος (2/6 ψωρίαση, 1/6 σύνδρομο SAPHO, 2/6 αυτοάνοση νόσο του συνδετικού ιστού και 1/6 αγκυλοποιητική σπονδυλοαρθροπάθεια).

Ψωρίαση αναπτύχθηκε σε έναν ασθενή και 2 άλλοι είχαν φλυκταινώδη δερματίτιδα, 3 ασθενείς ανέφεραν ανεξήγητο περιοδικό πυρετό και σε 2/3 σημειώθηκε απώλεια βάρους ή ελαττωμένη θρέψη. Πόνος με τα χαρακτηριστικά της φλεγμονής υπήρχε σ' όλους τους ασθενείς κατά την έναρξη. Τοπικό οίδημα και χλωτότητα ήταν άλλα δύο προβαλλόμενα συμπτώματα. Ένας ασθενής είχε πόνο σε μια περιοχή, ενώ οι άλλοι 11 σε πολλαπλά σημεία. Εννιά είχαν επιπλέον αρθρίτιδα ή ενθεσίτιδα. Ο μέσος χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι τη διάγνωση ήταν $10,5 \pm 6,82$ μήνες. Οι αρχικές διαγνώσεις ήταν λοιμώδης οστεομυελίτιδα (7/12), ινώδης δυσπλασία (1/12), όγκος οστού (1/12) και νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (2/12).

2. Απεικονιστικός έλεγχος

Από τις ακτινογραφίες υπήρχαν διάφορα ευρήματα όπως λυτικές σκληρωτικές περιοχές, περιοριστική αντίδραση συνήθως στη μετάφυση των οστών και επίμονος σχηματισμός νέου οστού. Η CT και η MRI έδειξαν επιπρόσθετα οίδημα & πάχυνση των γειτονικών μαλακών μορίων (αρ-

θρίτιδα και ενθεσίτιδα) σε 9/12 ασθενείς. Το σπινθηρογράφημα οστών βεβαίωσε τη διάγνωση της ΧΥΠΟ σε 7/12 ασθενείς, δείχνοντας αυξημένη οστική δραστηριότητα σε προσβεβλημένες περιοχές καθώς και σε ασυμπτωματικές περιοχές σε 2/12 ασθενείς.

3. Κατανομή των οστικών βλαβών

Τα κάτω άκρα ήταν πιο συχνά προσβεβλημένα (10/12 ασθενείς), ακολουθούσε το πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα συμπεριλαμβανομένων των κλειδών (σε 7/12 ασθενείς), η σπονδυλική στήλη (σε 4/12), η πύελος συμπεριλαμβανομένης της ιεροκοκκυγικής άρθρωσης (σε 3/12) και οι γνάθοι (σε 3/12).

4. Αποτελέσματα εργαστηριακού ελέγχου

Η ΤΚΕ ήταν φυσιολογική ($<15\text{mm}/\text{ώρα}$) σε 4/12 ασθενείς και αυξημένη σε 8/12 με μέση τιμή $41,4 \pm 33,44$ mm/ώρα και εύρος 10-114 mm/ώρα. Η CRP ήταν αυξημένη ($>5\text{mg}/\text{L}$) σε 4/12 ασθενείς με μέση τιμή $9,01 \pm 13,72$ και εύρος 1-50. Τρεις από τους 12 ασθενείς ελέγχθηκαν για το αντιγόνο HLA-B27 και ήταν αρνητικοί.

5. Οστικές βιοψίες

Η ιστολογική εξέταση 16 οστικών βιοψιών που έγιναν σε 9/12 ασθενείς, έδειξε μη ειδική αντιδραστική, χαμηλού βαθμού χρόνια φλεγμονή του οστού (οστεομυελίτιδα), διήθηση με πλασματοκύτταρα, λεμφοκύτταρα και σε μερικές περιπτώσεις με ουδετερόφιλα καθώς και ίνωση του μυελού. Όλες οι καλλιέργειες των δειγμάτων των οστικών βιοψιών ήταν αρνητικές.

6. Θεραπεία και έκβαση

Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών ήταν $3,41 \pm 2,28$ χρόνια. Ο μέσος όρος των εξάρσεων, κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ήταν $4,31 \pm 3,98$ για κάθε ασθενή ετησίως.

Όσον αφορά τη θεραπεία, περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς (7/12) πήραν αντιβιοτική αγωγή εξαιτίας πιθανής διάγνωσης λοιμώδους οστεομυελίτιδας. Στις περισσότερες περιπτώσεις

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΥΠΟ												
	1K	2K	3A	4K	5K	6A	7K	8A	9K	10A	11K	12K
Φύλο (Α/Κ)	6,5	5,5	8	9,5	10	9	9	8	5	1,2	9	10
Ηλικία έναρξης (χρ)	7	8,5	8,5	10	12	10	10	10	5,5	1,6	9,5	11
Ηλικία διάγνωσης (χρ)	ψωρίαση	-	-	-	-	-	-	-	-	Φλυκτανιώδης δερματίτιδα	Φλυκτανιώδης δερματίτιδα	
Δερματικές βλάβες				Πυρετός						Πυρετός, στασιμότητα ανάπτυξης	Πυρετός απώλεια βάρους	
Συστηματικές εκδηλώσεις												
Προσβεβλημένα οστά												
Γνάθος					+(ΑΡ)	+(ΑΡ)	+(όμφω)			+(ΑΡ)	+(ΔΕ)	+(όμφω)
Κλείδα				+(όμφω)			+(ΔΕ)			Θωρακικής μοίρας		Θωρακικής οσφυϊκής μοίρας
Σπονδυλική στήλη		Λυχνάσας Θωρακική, οσφυϊκή μοίρα										
Πύελος			Οσφυϊκή μοίρα Ιερό οστό	ΑΡ								
Μακρά οστά		ΑΡ μηριαίο	ΑΡ κνήμη	ΑΡ περόνη					Κνήμες (όμφω) περόνη, ΑΡ κερκίδα ωλένη	ΔΕ περόνη ωλένη (όμφω) ΔΕ βραχιόνιο ΑΡ κνήμη		
Άκροι πόδες	όμφω	ΔΕ μετα-τάρασα	ΔΕ υποαγ-στραλική							Μετατόρασα μετακάρπια		
Άλλα οστά		Στέρνο								Πλευρές	ΔΕ μέσος δάκτυλος χεριού Πλευρές	
Αρθρίτιδα Ιεροκκικυλική άρθρωση												
Ισχίο		+(όμφω)	+(όμφω)	+ΔΕ	+(όμφω)							
Ποδοκνημικές		+(όμφω)	+(όμφω)	+ΔΕ	+(όμφω)							
Άλλες αρθρώσεις	γόνατα		Γόνατα	Στερο-κλειδική	Γόνατα, ΑΡ κρατα-φοναθική, πηχεο-καρπικές, ώμιοι		ΔΕ γόνατος			Γόνατα αγκώνες πηχεοκαρπικές	ΔΕ γόνατο	ΑΡ στερο-κλειδική Πηχεο-καρπικές ΔΕ γόνατο
Εθεσπίδα	ΑΡ αχίλλειος					+(αχίλλειο) όμφω						

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΥΠΟ

	ΜΣΑΦ (Ιβουπροφένη, δικλοφενάκη, ναπροξένη)	Αναλγητικά (παρακεταμόλη, κωδεΐνη, θειική μορφίνη)	Αντι- βιοτικά	Στε- ροειδή	Διφω- σφωνικά (Pamidronate)	IFN-γ	MTX	Σουλφασα -λαζίνη	Κολχικίνη
1	+ !!	+ !!		+ !!	+ !!				
2	+ !!	+ !!	+ 0	+ 0	+ !!	+ !!	+ 0		
3	+ !!	+ !!		+ !!	+ !!	+ !!	+ 0		+ 0
4	+ !!		+ 0	+ !!!					
5	+ !!							+ !!!	
6	+ !!	+ !!	+ 0	+ !!			+ !!		
7	+ !!	+ !!		+ !!					
8	+ !!!								
9	+ !!	+ 0	+ 0	+ !!!					
10	+ 0	+ !!	+ !!	+ !!	+ !!	+ !!	+ !!		+ 0
11	+ !!		+ 0	+ !!!			+ !!!		
12	+ !!	+ !!	+ !!	+ !!!					

!! = Μερική ύφεση (ανακούφιση από τον πόνο)

!!! = Πλήρης ύφεση

0 = Μη απαντητές

χρησιμοποιήθηκε η φλουκλοξασιλίνη, η κλαριθρομυκίνη και η κλινδαμυκίνη. Παρεντερικά δόθηκαν αντιβιοτικά σε 5/7 ασθενείς και ακολούθησε θεραπεία από το στόμα. Η συνολική διάρκεια της αντιβιοτικής θεραπείας ήταν 2-16 εβδομάδες. Μόνο 2/7 ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση των συμπτωμάτων τους και μετά υποτροπίασαν.

Όλοι οι ασθενείς χρησιμοποίησαν ΜΣΑΦ ως φάρμακο πρώτης γραμμής ή μετά την αποτυχία των αντιβιοτικών. Πιο συχνά χρησιμοποιήθηκαν η ιβουπροφαίνη, η δικλοφενάκη και η ναπροξένη. Στους περισσότερους (10/12) ασθενείς, τα ΜΣΑΦ βοήθησαν τον προσωρινό έλεγχο του πόνου ενώ ένας ασθενής -ο πιο σοβαρά πασχων- δεν ελέγχθηκε. Ένας άλλος ασθενής απάντησε πολύ καλά στη δικλοφενάκη και εξασφάλισε πλήρη ύφεση. 8/12 ασθενείς δοκίμασαν αναλγητικά παρακεταμόλη, κωδεΐνη και θειική μορφίνη ακόμη και σε υψηλές δόσεις και από αυτούς 7/8 πέτυχαν παροδικό έλεγχο του πόνου.

Θεραπεία με κορτικοστεροειδή χρειάστηκαν

10/12 ασθενείς, ως φάρμακο δεύτερης γραμμής για μακρύτερη ανακούφιση από τον πόνο. Τα κορτικοστεροειδή χορηγήθηκαν είτε με ώσεις (pulse therapy) μεθυλπρεδνιζολόνης (30 mg/kg i.v.) για 3 συνεχείς ημέρες, 1 ή 2 φορές είτε από το στόμα πρεδνιζολόνη (περίπου 0,5 mg/kg) στην αρχή για 4-8 μήνες και στη συνέχεια με σταδιακή μείωση της δόσης. Τέσσερις ασθενείς πέτυχαν πλήρη ύφεση, ένας με τη συγχορήγηση MTX, 5/10 πέτυχαν άμεση ανακούφιση από τον πόνο αλλά υποτροπίασαν κατά τη διάρκεια της σταδιακής μείωσης των κορτικοστεροειδών και 1/10 δεν ωφελήθηκε από τη χρήση των στεροειδών.

Τέσσερις από τους 12 ασθενείς, ανθεκτικοί στα ΜΣΑΦ, στα αναλγητικά, στα κορτικοστεροειδή αλλά ακόμη και στη MTX (3/4), δοκίμασαν παρεντερικά διφωσφωνικά υποβαλλόμενοι σε σχήμα 1-4 ώσεων. Το χορηγούμενο σχήμα ήταν i.v. ώση παμιδρονάτης σε δόση 1/mg/kg (μέγιστη δόση 30 mg για 3 συνεχείς μέρες) με ελάχιστο χρονικό διάστημα μεταξύ δύο ώσεων τους 3 μήνες. Τρεις

στους τέσσερις ασθενείς είχαν άμεση λύση του πόνου μετά την πρώτη δόση που διήρκησε μόνο 2-8 εβδομάδες και στη συνέχεια υποτροπίασαν, ενώ 1/4 ασθενής είχε μερική μόνο ανακούφιση του πόνου. Έτσι το παραπάνω θεραπευτικό σχήμα τροποποιήθηκε ως εξής: 1mg/kg για 2 μέρες με μεσοδιάστημα μεταξύ δυο ώσεων τους 2 μήνες. Ένας ασθενής από τους τρεις που είχε βελτίωση του πόνου με το φάρμακο, διέκοψε εξαιτίας ανεπιθύμητης ενέργειας (αϋπνία).

Τρεις (3/12) ασθενείς με σοβαρό πόνο, ανθεκτικό στα ΜΣΑΦ, στα αναλγητικά και στα κορτικοστεροειδή δοκίμασαν ιντερφερόνη-γ (IFN-γ) σε δόση 1,5 mg/kg, 3 φορές την εβδομάδα σε 1-2 κύκλους θεραπείας όπου ο κάθε κύκλος διήρκησε 3-6 μήνες. Όλοι απάντησαν παροδικά, ενώ 1-12 μήνες μετά τη διακοπή του φαρμάκου παρουσίασαν και πάλι έξαρση της νόσου.

Πέντε (5/12) ασθενείς πήραν MTX αφού έλαβαν ΜΣΑΦ, αναλγητικά και κορτικοστεροειδή χωρίς αποτέλεσμα. Η MTX χορηγήθηκε σε δόση 10-15mg/m² μία φορά την εβδομάδα για 3 τουλάχιστον μήνες. Σε 2/5 δεν είχε κανένα αποτέλεσμα, ενώ σε άλλους 2/5 είχε κάποια αποτελεσματικότητα και σε 1/5 ήταν αποτελεσματική σε συνδυασμό με τα κορτικοστεροειδή. Οι 3/4 ασθενείς που απάντησαν στη MTX είχαν και αρθρίτιδα.

Μια ασθενής (1/12) σημείωσε πλήρη ύφεση της νόσου με τη λήψη σουλφασαλαζίνης σε συνδυασμό με ΜΣΑΦ, η οποία, εκτός από τη βλάβη των οστών, έπασχε και από αρθρίτιδα και ενθεσίτιδα. Κολχικίνη χορηγήθηκε σε 2/12 ασθενείς και δεν είχε αποτέλεσμα. Η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων που χρησιμοποιήθηκαν φαίνεται στον πίνακα II.

Κατά την τελευταία εξέταση, η ΧΥΠΟ ήταν σε ενεργότητα σε 6/12 ασθενείς. Παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με υψηλή ΤΚΕ δεν είχαν τόσο καλή έκβαση (3/7 ύφεση) συγκριτικά με αυτούς που είχαν φυσιολογική ΤΚΕ (3/5 ύφεση) (πίνακας III).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ΧΥΠΟ παραμένει μια οντότητα, στην οποία

η διάγνωση τίθεται εξ αποκλεισμού. Για την επιβεβαίωση της διάγνωσης απαιτείται:

1. Μακρά πορεία νόσου (>3 μήνες)
2. Ένδειξη χρόνιας φλεγμονής του οστού, αποδεδειγμένης με οστική βιοψία και συγχρόνως αποκλεισμό άλλων νόσων.
3. Καλλιέργειες αρνητικές για λοιμώδεις μικροοργανισμούς^{1,6}.

Η αναγνώριση της ΧΥΠΟ είναι σημαντική, διότι έτσι αποφεύγεται η παρατεταμένη χορήγηση αντιβιοτικών για τις οστικές και αρθρικές βλάβες, η διενέργεια μικροεπεμβάσεων όπως οι οστικές βιοψίες, καθώς και για να δοθεί η απαιτούμενη καθοδήγηση και θεραπεία στον ασθενή^{3,6}.

Τα ευρήματα της μελέτης μας έδειξαν μια υπεροχή των προσβεβλημένων κοριτσιών σε σχέση με τα αγόρια (κορίτσια/αγόρια: 8/4), στοιχείο που συμφωνεί με τα ευρήματα πρόσφατων σειρών ασθενών^{3,5}. Το εύρος της ηλικίας εμφάνισης της νόσου ήταν 14 μήνες έως 10 χρόνια. Τρεις μόνον από τους 12 ασθενείς είχαν δερματικές βλάβες (1/12 ψωρίαση, 2/12 φλυκταινώδη δερματίτιδα), καθώς η φλυκταινώδης δερματίτιδα και η ψωρίαση στα παιδιά με ΧΥΠΟ, δεν εμφανίζονται τόσο συχνά όσο στους ενήλικες με σύνδρομο SAPHO^{5,9}. Το θετικό οικογενειακό ιστορικό νόσων του δέρματος και του συνδετικού ιστού δεν ήταν σπάνιο στους ασθενείς μας, όπως αναφέρεται και σε άλλες μελέτες. Οι μισοί από αυτούς είχαν σχετικό οικογενειακό ιστορικό (2/6 με νόσο του συνδετικού ιστού, 2/6 με ψωρίαση, 1/6 με σύνδρομο SAPHO και 1/6 από αγκυλοποιητική σπονδυλοαρθροπάθεια). Ο συνδυασμός της ΧΥΠΟ με ψωρίαση και φλυκταινώδη δερματίτιδα υποστηρίζει την υπόθεση της μη λοιμώδους αρχής της νόσου⁷. Επιπρόσθετα, οι συστηματικές εκδηλώσεις δεν είναι συνήθεις και συγκεκριμένα ο πυρετός απουσιάζει ή είναι μέτριος στους περισσότερους ασθενείς. Στη μελέτη μας 3/12 ανέφεραν μέτριο πυρετό και 2/3 παρουσίασαν επίσης απώλεια βάρους ή μειωμένη θρέψη^{5,10}. Εργαστηριακά υπάρχει ένδειξη φλεγμονής σε πολλούς, αλλά όχι σε όλους τους ασθενείς με ΧΥΠΟ.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΥΠΟ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΤΚΕ

Ασθενείς με ΤΚΕ			Ασθενείς με φυσιολογική ΤΚΕ		
No	Θεραπεία	Ύφεση	No	Θεραπεία	Ύφεση
1	ΜΣΑΦ, στεροειδή, Pam	ΌΧΙ	2	ΜΣΑΦ, στεροειδή, Pam, IFN-γ, MTX	ΌΧΙ
3	ΜΣΑΦ, στεροειδή, Pam, IFN-γ, MTX	ΌΧΙ	4	ΜΣΑΦ, στεροειδή	ΝΑΙ
5	Σουλφασαλαζίνη, ΜΣΑΦ	ΝΑΙ	6	ΜΣΑΦ, στεροειδή, MTX	ΌΧΙ
7	ΜΣΑΦ, στεροειδή	ΌΧΙ	8	ΜΣΑΦ	ΝΑΙ
10	ΜΣΑΦ, στεροειδή, Pam, IFN-γ, MTX	Όχι	9	ΜΣΑΦ, στεροειδή	ΝΑΙ
11	ΜΣΑΦ, στεροειδή, MTX	ΝΑΙ			
12	ΜΣΑΦ, στεροειδή	ΝΑΙ			
Σύνολο		3/7	Σύνολο		3/5

ΜΣΑΦ = Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη
 IFN-γ = Ιντερφερόνη-γ
 MTX = Μεθοτρεξάτη
 Pam = Διφωσφωνικά (Pamidronate)

Οκτώ από τους 12 ασθενείς που μελετήσαμε είχαν αυξημένη ΤΚΕ σε περιόδους εξάρσεων και 4/12 αυξημένη CRP στις περιόδους αυτές, εύρημα που καταδεικνύει την ύπαρξη ήπιου βαθμού φλεγμονής. Οι βλάβες που παρατηρήσαμε ήταν κυρίως πολυεστιακές (11/12), όπως αναφέρεται και σε άλλες μελέτες. Τα μακρά οστά και ειδικά των κάτω άκρων φαίνεται να προσβάλλονται συχνότερα, ενώ η συνθηθέστερη εστία-στόχος είναι η μετάφυση τους^{3,8}. Η συμμετοχή της κλείδας αν και είναι κλασική, μπορεί να είναι λιγότερο συνήθως από ό,τι στους ενήλικες με σύνδρομο SAPHO. Από τους ασθενείς της μελέτης μας, 7/12 είχαν συμμετοχή της κλείδας στις βλάβες σε αντίθεση με άλλες μελέτες³⁻⁷. Εξάρσεις της νόσου εμφάνισαν οι περισσότεροι ασθενείς, όχι όμως όλοι και ο μέσος όρος των εξάρσεων για κάθε ασθενή ήταν 4 ανά έτος, αριθμός που συμφωνεί και με άλλες μελέτες^{5,7}.

Η αντιβιοτική αγωγή δε συνιστάται στους ασθενείς με ΧΥΠΟ^{5,7,8}. Έτσι στη μελέτη αυτή τα αντιβιοτικά δεν ήταν αποτελεσματικά στους ασθε-

νείς, καθώς μόνο 2/12 εμφάνισαν μια παροδική απάντηση και στη συνέχεια υποτροπίασαν. Αυτή απάντηση μπορεί να οφειλόταν σε αυτόματη ύφεση παρά στα χορηγούμενα αντιβιοτικά. Τα αναλγητικά αν και βοηθούν στον έλεγχο του πόνου, σε μερικούς ασθενείς χρειάζονται τεράστιες δόσεις οπιοειδών¹.

Ο πόνος είναι το κύριο πρόβλημα της νόσου. Μερικές φορές ξυπνά τον ασθενή κατά τη διάρκεια της νύχτας, επηρεάζει το βάδισμα και γενικώς τις καθημερινές δραστηριότητες και κάποιες φορές είναι τόσο δυνατός, που δεν μπορεί να μετακινηθεί και παραμένει κλινήρης. Πολύ περισσότερο, οι συχνές εξάρσεις του οστικού πόνου μπορεί να οδηγήσουν στη χρήση αναπηρικής καρέκλας και σε συχνές απουσίες από το σχολείο. Για όλους αυτούς τους λόγους οι ασθενείς με ΧΥΠΟ πρέπει να αντιμετωπίζονται πολύπλευρα. Καταρχήν θα πρέπει αυτός ο πόνος να αξιολογείται ως πραγματικός και όχι ως φανταστικός. Στη συνέχεια θα πρέπει να υποστηρίζεται ο ασθενής ψυχολογικά καθώς και με κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή.

Ακόμη θα πρέπει να ενθαρρύνεται για συνεχή φυσιοθεραπεία ώστε να χειρίζεται τον πόνο όσο το δυνατόν καλύτερα.. Τα ΜΣΑΦ είναι συνήθως αποτελεσματικά στον έλεγχο του πόνου και καλά ανεκτά στη ΧΥΠΟ^{2,5,8,9}. Στην μελέτη μας όλοι οι ασθενείς, πλην ενός, είχαν παροδική ανακούφιση με ΜΣΑΦ, ενώ ένας ασθενής είχε πλήρη ύφεση με δικλοφενάκη, χωρίς περαιτέρω εξάρσεις της νόσου.

Οι ασθενείς που δεν απαντούν στα ΜΣΑΦ συχνά βελτιώνονται με κορτικοστεροειδή. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς μας (10/12) βελτιώθηκαν δραματικά ιδιαίτερα μετά από i.v. ώσεις μεθυλπρεδνυζολόνης, αλλά οι μισοί απ' αυτούς υποτροπίασαν κατά τη διάρκεια της σταδιακής μείωσης. Οπωσδήποτε αξίζει η μακρύτερη χορήγηση των κορτικοστεροειδών για μακρύτερο αποτέλεσμα, όμως οι επιπτώσεις στην ανάπτυξη των παιδιών και το σύνδρομο Cushing οδηγεί στον περιορισμό τους^{2,5,7}. Για το λόγο αυτό θα πρέπει να εξετασθούν άλλοι θεραπευτικοί παράγοντες για την επιτυχή αντιμετώπιση των εξάρσεων του οστικού πόνου.

Η νέα θεραπεία με χορήγηση παμιδρονάτης φαίνεται να είναι πολλά υποσχόμενη, όπως έδειξε η θετική επιρροή της στα συμπτώματα που σχετίζονται με τις φλεγμονώδεις βλάβες των οστών. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν μια αξιοσημείωτη κλινική βελτίωση, όχι μόνο του πόνου αλλά και της κινητοποίησης των αρθρώσεων και της ποιότητας ζωής, για μακρές χρονικές περιόδους ακόμη και πλήρη ύφεση σε μετρικούς ασθενείς^{6,9,12,13}. Στη μελέτη μας, 4/12 ασθενείς, ανθεκτικοί σε άλλες θεραπείες χρησιμοποίησαν παμιδρονάτη. Οι 3/4 είχαν άμεση ύφεση του πόνου αλλά μικρής μόνο διάρκειας 2-8 εβδομάδων. Οι ασθενείς ανέχθηκαν καλά το φάρμακο και μόνο ένας απ' αυτούς παρουσίασε επίμονη αϋπνία, που τον ανάγκασε να το διακόψει. Η παμιδρονάτη ανήκει στην ομάδα των διφωσφονικών με μακρά ημιπερίοδο ζωής όταν ενσωματώνονται στο οστό και με πολλαπλά αποτελέσματα, κυρίως στην αναστολή της απορρόφησης και στο σχηματισμό νέου οστού, αλλά και στην τροποποίηση του πόνου με σημαντική

αντιφλεγμονώδη δράση¹³. Το θεραπευτικό πρωτόκολλο του φαρμάκου, ωστόσο θα πρέπει να αλλάξει. Η χορήγησή της για δύο συνεχείς μέρες και στη συνέχεια η επανάληψη των ώσεων κάθε 2 μήνες είναι προτιμότερη από το μέχρι σήμερα επικρατούν σχήμα.

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν ενθουσιώδεις αναφορές αναφορικά με την αποτελεσματικότητα της IFN- γ στη θεραπεία της ΧΥΠΟ. Ο ακριβής μηχανισμός της θετικής δράσης της δεν έχει ξεκαθαρισθεί, αλλά μπορεί να συσχετίζεται με την ανοσοτροποποιητική της ικανότητα. Τρεις ασθενείς μας (3/12) δοκίμασαν IFN- γ , οι οποίοι είχαν ταχεία αλλά παροδική μόνο απάντηση διάρκειας 1-12 μήνες, μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

Έχουν αναφερθεί διάφορες περιπτώσεις με ΧΥΠΟ που απάντησαν στη MTX^{5,13}. Στη μελέτη μας, θετικό αποτέλεσμα παρατηρήθηκε σε 3/5 ασθενείς που πήραν MTX και έπασχαν και από αρθρίτιδα, η οποία ελέγχθηκε με επιτυχία. Αντίθετα ο θεραπευτικός ρόλος της σουλφασαλαζίνης στη ΧΥΠΟ παραμένει άγνωστος 5. Στη μελέτη μας δόθηκε σε μία ασθενή, που εκτός από οστικές βλάβες είχε και αρθρίτιδα και ενθεσίτιδα, με θαυμάσιο αποτέλεσμα. Πιθανότατα η σουλφασαλαζίνη βοηθά περισσότερο αυτούς τους ασθενείς που έχουν συμμετοχή των αρθρώσεων και των τενόντων. Η κολχικίνη, η οποία έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της φλυκταινώδους δερματίτιδας, δοκιμάστηκε σε 2 ασθενείς μας με ΧΥΠΟ αλλά δεν ήταν αποτελεσματική⁵.

Το γεγονός ότι οι ασθενείς με αυξημένη ΤΚΕ είχαν χειρότερη απάντηση συγκριτικά με εκείνους που είχαν φυσιολογική ΤΚΕ, μας οδηγεί στη σκέψη ότι οι ασθενείς αυτοί χρειάζονται πιο επιθετική θεραπεία.

Συμπερασματικά, μπορούμε να πούμε ότι προς το παρόν δεν έχει βρεθεί αποτελεσματική θεραπεία για τη ΧΥΠΟ. Πρέπει να εστιάσουμε στη καλύτερη θεραπεία των οξέων επεισοδίων της νόσου για να επιτύχουμε καλύτερη ποιότητα ζωής στους ασθενείς, δηλαδή βελτίωση στις γενικές δραστηριότητες και τη κατάσταση υγείας. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να

εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των τελευταίων, σύγχρονων θεραπειών, όπως είναι τα διφωσφονικά, η IFN- γ και οι βιολογικοί παράγοντες.

ABSTRACT

Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children. Is there any effective treatment?

M. Trachana, C. Pilkington, P. Woo

Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust (GOS) London

Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) is a rare, chronic, non-infectious inflammatory musculoskeletal process, characterized by an unpredictable course with exacerbations and spontaneous remissions. Bone lesions present clinically as severe, recurrent pain and tenderness, which has an impact on children well being and their families.

The aim of this study is to present the features of CRMO in pediatric patients and to gather data on the outcomes of this condition according to the kind of treatment used. Eight girls and 4 boys, 20 months to 11 years of age, were followed-up between 1996-2004 for CRMO on the basis of radiographs bone lesions with increased radio-nuclide uptake at the same sites, negative microbiological specimens and histological evidence of non specific chronic osteomyelitis.

The mean duration of follow-up was 3.5 years and mean number of flares per patient was 4 annually. Inflammatory pain, swelling and a limp were the main presenting symptoms. Most of the patients (11/12) had pain in multiple sites. 7/12 patients had elevated ESR (mean 41.4) and they haven't so favorable outcome compared with patients with normal ESR. Non steroid anti-inflammatory (NSAIDs) drugs and analgesics, which were used in most of the patients, (12/12 and 9/12 respectively) provided some benefit in pain control but they couldn't prevent the course of the disease. Steroid therapy was required in 10/12 patients who were resistant to NSAIDs, resulting

full remission in 4/10. Methotrexate was given in 5/12 patients refractory to NSAIDs and steroids. It offered disease full remission in 1/5 patients when combined with steroids and some benefit in another. Both patients suffered in addition to bone lesions, from synovitis. Sulfasalazine was tried by 1/12 patient. He had also synovitis and enthesitis and responded extremely well. 3/12 patients, who received IFN- γ had a favorable response, although it quickly ran into flare up 1-12 months after discontinuation of the drug. Antibiotics and colchicines had no effect. The most promising drug appeared pamidronate, which was given in 4/12 patients and led in immediate resolution of pain but this was of short duration 2-8 weeks. At present no effective medication has been found to treat CRMO. We should focus to the best long term acute flare treatment in order to succeed a quality of life in these patients and improvement in general activities and well being.

Hellenic Rheumatology 2006; 17(3):246-255

Key words: chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO), therapy.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kahn MF, Kahn MA. The SAPHO syndrome. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8:333-62.
2. Girschick HJ, Huppertz HI, Harmsen D, Krauspe R, Muller-Hermelink HK, Papadopoulos T. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: diagnostic value of histopathology and microbial testing. *Human Pathol* 1999; 30:59-65.
3. Beretta-Picoli BC, Sauvain MJ, Gal I et al. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome in childhood: a report of ten cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2000; 159:594-601.
4. Letts M, Davidson D, Birdi N, Joseph M. The SAPHO syndrome in children: a rare cause of hypostosis-osteitis. *J Pediatr Orthop* 1999; 19(3):297-300.
5. Job-Deslandre C, Krebs S, Kahn A. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: five year outcomes in 14 pediatric cases. *Joint Bone Spine* 2001;

- 68:245-51.
6. Schultz C, Holterhus PM, Seidel A et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 1008-13.
 7. King SM, Laxer RM, Manson D, Gold R. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a noninfectious inflammatory process. *Pediatr Infect Dis J* 6:907-11.
 8. Girschick HJ, Krauspe R, Tschammler A, Huppertz HI. Chronic recurrent osteomyelitis with clavicular involvement in children: diagnostic value of different imaging techniques and therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Pediatr* 1998; 157:28-33.
 9. Van Doornum S, Barraclough D, Mc Coll G, Wicks I. SAPHO: rare or just not recognized? *Semin Arthritis Rheum* 2000; 30:70-7.
 10. Ravelli A, Marseglia GL, Viola S, Ruperto N and Martini A. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis with unusual features. *Acta Paediatr* 1995; 84:222-5.
 11. Gallagher KT, Roberts RL, Mac Farlane JA, Stiehm ER. Treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with interferon gamma. *J Pediatr* 1997; 131:470-2.
 12. Amital H, Applbaum YH, Aamar S, Daniel N and Rubinow A. SAPHO syndrome treated with pamidronate: an open-label study of 10 patients. *Rheumatology* 2004; 43:658-661.
 13. Kerrison C, Davidson JE, Cleary AG and Beresford MW. Pamidronate in the treatment of childhood SAPHO syndrome. *Rheumatology* 2004; 1 of 6.