

Seltene Ursache eines Knochenmarködems

Chronische Fersenschmerzen bei junger Patientin

Sanja Pocrncic, dipl. Ärztin; Dr. med. Christiane Rörig; Prof. Dr. med. Florian Brunner

Abteilung für Physikalische Medizin und Rheumatologie, Universitätsklinik Balgrist, Zürich

Hintergrund

In diesem Fall geht es um das seltene Krankheitsbild einer chronischen nicht bakteriellen Osteomyelitis (CNO), die einer entzündlichen sterilen Knochenerkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis mit typischem Manifestationsalter in der Kindheit entspricht. Die Diagnosestellung ist herausfordernd und gelingt nicht selten erst im späteren Verlauf, bedingt durch fehlende spezifische klinische, laborchemische und radiologische Parameter, wie auch unser Fallbeispiel zeigt.

Fallbericht

Anamnese und Status

Eine 22-jährige Patientin wurde uns intern vom Fussteam zur osteologischen Standortbestimmung aufgrund eines magnetresonanztomographisch bestätigten progredienten Knochenmarködems des rechten Calcaneus zugewiesen. Anamnestisch bestanden seit dem 10. Lebensjahr atraumatische, belastungsabhängige und im Verlauf progrediente Fersenschmerzen rechts. In den letzten ein bis zwei Jahren seien Ruheschmerzen sowie eine

Schwellungsneigung hinzugekommen. Die Therapieversuche in der Vergangenheit mit Entlastung an Gehstöcken, Anpassung einer Fersendämpfung und Ruhigstellung im Gips über vier Wochen hatten zu keiner nennenswerten Linderung geführt, mit Ausnahme der Einnahme von Etodolac vorwiegend bei nächtlichen Beschwerden. Weitere Arthralgien-/itiden, Enthesitiden, entzündliche ophthalmologische Affektionen oder gastrointestinale Beschwerden wurden verneint.

Klinisch präsentierte sich die Patientin in gutem Allgemeinzustand und afebril mit einem leichten Entlastungshinken rechts. Lokal fielen eine Konturvergrößerung durch Schwellung des Rückfusses mit leichter Überwärmung und eine ausgeprägte Druckdolenz des Calcaneus auf. Das Integument war unauffällig.

Befunde

Laborchemisch zeigte sich ein unauffälliges Blutbild, ein normwertiges C-reaktives Protein (CRP) bei erhöhter Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) von 30 mm/h (Norm: <20 mm/h). Die Knochenstoffwechselfparameter fielen bis auf einen suboptimalen 25(OH)-Vitamin-D-

Spiegel normal aus (Kalzium, Phosphat, Parathormon, alkalische Phosphatase, Kreatinin, Gamma-Glutamyl-Transferase [GGT]). Ein infektiologisches Screening auf das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) sowie das Vorliegen einer Hepatitis-B und -C oder einer Lues fiel negativ aus, ebenso die immunologische Abklärung (Antinukleäre Antikörper [ANA], Rheumafaktor [RF]) und die Untersuchung auf das Vorliegen von Humanem-Leukozyten-Antigen-(HLA-)B27 als hinweisender Komponente auf eine Erkrankung aus dem Formenkreis der Spondylarthritiden. Osteodensitometrisch konnte eine in Anbetracht des Alters verminderte Knochendichte bei Vorliegen osteologischer Risikofaktoren wie unzureichender alimentärer Kalziumzufuhr, Vitamin-D-Mangel (derzeit unter Substitution) und tiefem Jugendgewicht (aktueller Body Mass Index: 16 kg/m²) nachgewiesen werden.

Diagnostik, Therapie und Verlauf

Wir gingen von einem chronisch-entzündlichen Prozess als Ursache für das progrediente und schmerzhafte Knochenmarködem mit Irregularitäten der plantaren Kortikalis des Calcaneus

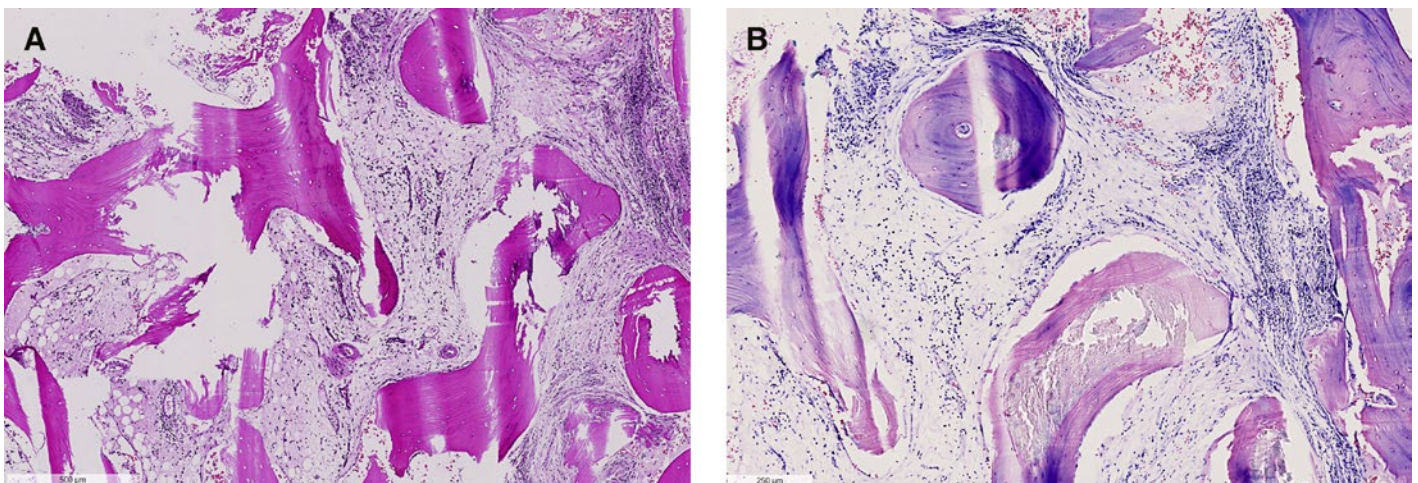


Abbildung 1: Histologische Schnittbilder des Calcaneus: Übersichtsvergrößerung in Hämatoxylin-Eosin-Färbung (A) und Giemsa-Färbung, stärker vergrößert, (B) mit lymphoplasmazellulärem Infiltrat des Calcaneus.

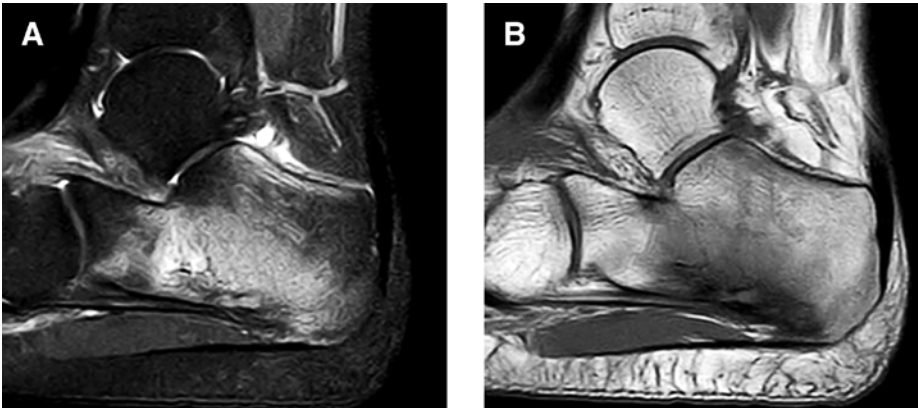


Abbildung 2: Magnetresonanztomogramm des Calcaneus: STIR-Sagittalaufnahme (A) mit ausgeprägtem Knochenmarködem und T1-gewichtete Sagittalaufnahme (B) mit Knochenmarkersatz.

aus und nicht von einer Stressreaktion im Rahmen der verminderten Knochendichte. Weitere ossäre Foci wurden mittels Ganzkörper-Magnetresonanztomographie (-MRT) ausgeschlossen. Aufgrund des solitären Befalls an einer für eine CNO nicht sehr typischen Lokalisation war die Indikation zur Biopsie gegeben, um weitere Differentialdiagnosen wie Neoplasie und Infekt auszuschliessen. Das histologische Bild entsprach einer subakuten und chronisch gering aktiven Entzündung, die mikrobiologische Untersuchung war blande (Abb. 1).

Somit konnte die Diagnose einer unifokalen CNO gestellt werden.

Nach initial rascher Symptomlinderung und auch Normalisierung der BSG unter täglicher Einnahme von 300–600 mg Etodolac traten drei Monate später wieder verstärkte Schmerzen und eine Schwellung retromalleolär auf. Nach fehlendem Ansprechen auf die Umstellung der Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) auf ein Kombinationspräparat aus Naproxen und Esomeprazol wurde eine antiresorptive Behandlung mit Rismedronat 35 mg eingeleitet. Der Entscheid für die Bisphosphonattherapie und primär gegen Glukokortikoide, «disease-modifying antirheumatic drugs» (DMARD) oder Tumornekrosefaktor-(TNF)- α -Blocker wurde aufgrund der zwischenzeitlich nicht mehr nachweisbaren entzündlichen humoralen Aktivität und der altersentsprechend verminderten Knochendichte gefällt. Aufgrund mehrmaliger klinischer Rezidive mit Schmerzexazerbationen und einem sehr guten, aber nur kurzfristigen Ansprechen auf eine hoch dosierte zehntägige Kortikosteroidtherapie wurde die Therapie um das DMARD Sulfasalazin ergänzt und im weiteren Verlauf bei Teilansprechen letztlich auf die TNF- α -Blocker-Therapie mit Certolizumab eskaliert. Die Verlaufskontrolle mittels MRT wurde wegen der Schmerzexazerbation nach Steroidreduktion veranlasst und zeigte erfreulicherweise ein deutlich regredientes Knochenmarködem.

Der Krankheitsverlauf unserer Patientin mit Rezidiven und der Notwendigkeit der Therapieerweiterungen sind für das Krankheitsbild nicht unüblich, was die Richtigkeit dieser Ausschlussdiagnose letztlich noch mehr erhärtet.

Diskussion

Bei der CNO handelt es sich um eine seltene Erkrankung, die sich vorwiegend primär im Kindes- und Jugendalter manifestiert [1]. Es wird eine Inzidenz von 0,45:100 000 Personen angegeben [2]. Daten zur Prävalenz sind nicht bekannt. Durch die Schwierigkeit der Diagnosesicherung aufgrund fehlender spezifischer klinischer und laborchemischer Parameter sowie Klassifikationskriterien ist von einer hohen Dunkelziffer auszugehen. Das weibliche Geschlecht ist mit einer Verteilung von 2:1 häufiger befallen, das Durchschnittsalter der Betroffenen bei Krankheitsausbruch liegt bei 10 Jahren [3].

Der zugrunde liegende Pathomechanismus ist weiterhin unklar. Eine mikrobielle Genese konnte nicht bestätigt werden [4]. Pathogenetisch wird eine Dysbalance proinflammatorischer und antiinflammatorischer Zytokine des angeborenen Immunsystems vermutet. Eine genetische Komponente wird diskutiert [1].

Das Krankheitsbild wird gemäss dem Befallsmuster (uni- versus multifokal) und der Verlaufsform (rekurrierend versus nicht rekurrierend) unterteilt. Übergänge von einer unifokalen zur multifokalen Erkrankung sind beschrieben [5]. Zu den Prädilektionsstellen zählen die Clavicula, die Metaphysen der langen Röhrenknochen der unteren Extremitäten, das Becken, die Wirbelsäule, der Calcaneus und die Mandibula, wobei prinzipiell jede skeletale Region befallen sein kann. Prognostisch negativ ist der Befall der Wirbelsäule aufgrund der möglichen Frakturen und Fehlstellungen (Vertebra plana, Skoliose, Kyphose) [6].

Die CNO ist häufig auch assoziiert mit entzündlichen Veränderungen der Haut (z.B.

Akne, palmoplantare Pustulose, Psoriasis vulgaris) und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen [3, 7].

Die Erkrankung verursacht akute, umschriebene, auch nachts vorhandene Knochenschmerzen, begleitet gelegentlich von Rötung, Überwärmung und Schwellung. An die Knochenläsion angrenzende Arthritiden sind beschrieben. Im Gegensatz zur bakteriellen Osteomyelitis sind die Betroffenen in der Regel in gutem Allgemeinzustand und afebril bis subfebril.

Die CNO ist eine Ausschlussdiagnose. In der Labordiagnostik existiert kein spezifischer Biomarker zur Bestätigung oder zum Ausschluss der Diagnose oder für die Prädiktion eines Schubes. Das CRP und die BSG können erhöht sein, sind aber häufig normwertig [8]. Eine gehäufte Prävalenz für das Vorliegen von HLA-B27 liegt nicht vor [1].

Als Primärdiagnostik wird eine konventionelle Röntgenaufnahme veranlasst, mit der Limitation bezüglich der Erfassung von asymptomatischen Läsionen oder solchen in der Frühphase (Symptombeginn <3 Wochen) [8]. Die Ganzkörperskelettszintigraphie hat eine hohe Sensitivität für die Detektion der Läsionen, ist aber aufgrund der Strahlenbelastung und Weiterentwicklung der Bild diagnostik-Möglichkeiten durch die Ganzkörper-MRT zunehmend abgelöst worden. Magnetresonanztomographisch lassen sich das Knochenmarködem und damit auch das Ausmass der Aktivität früh erkennen, ebenso die angrenzenden entzündlichen Reaktionen (Periostitis und Synovitis). Weitere radiologische Veränderungen sind Osteolyse, Sklerose und Hyperostose (Abb. 2 und 3).

Mithilfe der Biopsie können insbesondere Neoplasien (z.B. Osteosarkom, Ewing-Sarkom, Lymphom), Langerhans-Zell-Histiozytose und auch ein infektiöses Geschehen (z.B. durch Mykobakterien, *Staphylococcus aureus*) ausgeschlossen werden. Von einer Knochenbiopsie abgesehen werden kann bei gutem Allgemeinzustand, unauffälliger Labordiagnostik und symmetrischem oder multifokalem Befall an typischen Lokalisationen [8, 9].

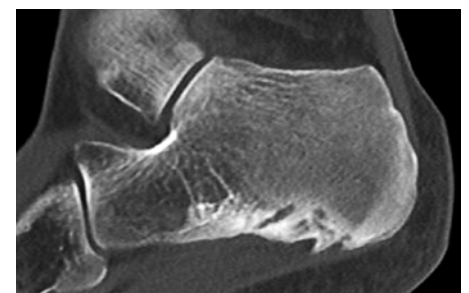


Abbildung 3: Computertomogramm des Calcaneus: Sagittalaufnahme mit deutlicher Sklerose und Arrosionen.

Der besondere Fall

Die Therapie ist empirisch und beruht auf Expertenmeinungen und Fallbeispielen bei bisher fehlenden grossen prospektiven Studien. Als First-Line-Therapie kommen NSAR zum Einsatz, sofern kein Wirbelkörperbefall vorliegt. Als Second-Line-Therapie werden Glukokortikoide, DMARD (Methotrexat, Sulfasalazin), TNF- α -Blocker (Infliximab, Adalimumab, Etanercept) und intravenöse Bisphosphonate (Pamidronat) eingesetzt [3, 10]. Eine weitere Therapiemöglichkeit könnte, wie in einer kleinen Fallstudie beschrieben, die Interleukin-(IL-)1-Inhibition sein, wofür aber bisher keine Evidenz vorliegt [11].

Klare Richtlinien für die Therapiedauer bestehen bisher nicht. Eine Schwierigkeit besteht in der Diskrepanz zwischen klinischem und radiologischem Ansprechen, die andere darin, den «natürlichen» Verlauf bei rekurrendem Krankheitsbild sowie bei «spontaner» Verbesserung gegenüber einem «Therapieansprechen» abzugrenzen.

Das Wichtigste für die Praxis

- Die chronische nicht bakterielle Osteomyelitis (CNO) ist eine Ausschlussdiagnose.
- An eine CNO muss gedacht werden bei rezidivierenden, immobilisierenden und auch nachts vorhandenen Knochenschmerzen bei Kindern oder jungen Erwachsenen in gutem Allgemeinzustand und ohne Fieber sowie bei symmetrischem Befall an typischen Lokalisationen (Clavicula, Metaphyse der langen Röhrenknochen der unteren Extremitäten, Mandibula).
- Assoziierte Erkrankungen wie zum Beispiel Psoriasis vulgaris oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen in der persönlichen oder der Familienanamnese erhöhen die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer CNO.
- Die Ganzkörper-Magnetresonanztomographie ist der diagnostische Goldstandard.
- Die First-Line-Therapie erfolgt mit nichtsteroidalen Antirheumatika. Bei schwerem Befall oder Wirbelsäulenbeteiligung sind Therapien mit «disease-modifying anti-rheumatic drugs» (Methotrexat, Sulfasalazin), intravenösen Bisphosphonaten und Tumornekrosefaktor- α -Blockern beschrieben worden.

Korrespondenz

Sanja Pocrncic
Physikalische Medizin und Rheumatologie
Universitätsklinik Balgrist
Forchstrasse 340
CH-8008 Zürich
s.pocrncic[at]gmx.ch

Verdankung

Die Autorinnen und der Autor danken Frau Dr. med. M. Nowack, Oberärztin am Institut für Pathologie und Molekularpathologie, Universitätsspital Zürich, für die Beurteilung und Bereitstellung der Histologiebilder sowie Dr. Ch. Stern, Oberarzt der Radiologie an der Universitätsklinik Balgrist, für die CT- und MRT-Bilder.

Ethics Statement

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Conflict of Interest Statement

Die Autorinnen und der Autor haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Morbach H, Hedrich CM, Beer M, Girschick HJ. Autoinflammatory bone disorders. *Clin Immunol.* 2013;147(3):185–96.
- 2 Grote V, Sillier CC, Voit AM, Jansson AF. Bacterial osteomyelitis or nonbacterial osteitis in children: a study involving the German surveillance unit for rare diseases in childhood. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(5):451–6.
- 3 Girschick H, Finetti M, Orlando F, Schalm S, Insalaco A, Ganser G, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Eurofever registry. The multifaceted presentation of chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a series of 486 cases from the Eurofever international registry. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(7):1203–11.
- 4 Girschick HJ, Huppertz HI, Harmsen D, Krauspe R, Müller-Hermelink HK, Papadopoulos T. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: diagnostic value of histopathology and microbial testing. *Hum Pathol.* 1999;30(1):59–65.
- 5 Hofmann SR, Kapplusch F, Girschick HJ, Morbach H, Pablik J, Ferguson PJ, Hedrich CM. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO): presentation, pathogenesis, and treatment. *Curr Osteoporos Rep.* 2017;15(6):542–54.
- 6 Kostik MM, Kopchak OL, Maletin AS, Mushkin AY. The peculiarities and treatment outcomes of the spinal form of chronic non-bacterial osteomyelitis in children: a retrospective cohort study. *Rheumatol Int.* 2020;40(1):97–105.
- 7 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 (Oxford).* 2007;46(1):154–60.
- 8 Jansson AF, Müller TH, Gliera L, Ankerst DP, Wintergerst U, Belohradsky BH, Jansson V. Clinical score for nonbacterial osteitis in children and adults. *Arthritis Rheum.* 2009;60(4):1152–9.
- 9 Roderick MR, Shah R, Rogers V, Finn A, Ramanan AV. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) – advancing the diagnosis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;14(1):47.
- 10 Borzutzky A, Stern S, Reiff A, Zurakowski D, Steinberg EA, Dedeoglu F, Sundel RP. Pediatric chronic non-bacterial osteomyelitis. *Pediatrics.* 2012;130(5):e1190–7.
- 11 Pardeo M, Pires Marafon D, Messia V, Garganese MC, De Benedetti F, Insalaco A. Anakinra in a cohort of children with chronic nonbacterial osteomyelitis. *J Rheumatol.* 2017;44(8):1231–8.



Sanja Pocrncic, dipl. Ärztin
Abteilung für Physikalische Medizin und Rheumatologie, Universitätsklinik Balgrist, Zürich