Unbekannt und unerkannt - die Chamäleons NBO und CRMO

Entzündungen des Knochenmarks

Prof. Dr. Christof Hopf (links im Bild): ***"Die NBO- und CRMO-Erkrankungen täuschen in der Diagnostik häufig eine entzündliche Erkrankung vor, die zunächst in fast allen Fällen mit Antibiotika behandelt wird."***

Was sind NBO und CRMO?

Die NBO und die CRMO sind seltene, infektiöse Entzündungen des Knochenmarks. Als NBO bezeichnet man eine nicht bakterielle Knochenentzündung, unter CRMO versteht man chronische wieder auftretende sogenannte multifokale Entzündungen. Bei Kindern und Jugendlichen liegt die Erkrankungsrate bei vier von 10.000. Das Problem: Die Diagnose erfolgt sehr häufig verspätet. Es dauert bis zu 15 Monaten, bis es zu einer verlässlichen Diagnose kommt. Vorausgegangen sind mannigfaltige und erfolglose Therapieversuche. Das Krankheitsbild ist bei den meisten gleich: Es entstehen immer wiederkehrende Entzündungen des Knochens an einer (NBO) oder mehreren Stellen (CRMO) im Körper, ohne eine bisher bekannte Ursache. Die Folge sind Schwellungen und Ergüsse. Die nachfolgenden Fallbeispiele machen dies eindrucksvoll deutlich. NBO oder CRMO werden in der Medizin zur Beschreibung der Erkrankung synonym verwendet.

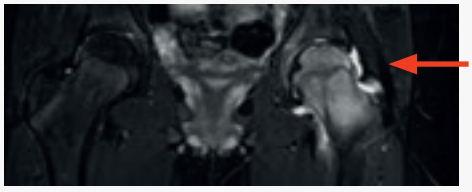
Der typische Erkrankungsbeginn liegt im Schulalter, allerdings können auch schon Kleinkinder betroffen sein. Beide Erkrankungen werden den autoinflammatorischen, also selbstentzündlichen, Erkrankungen zugerechnet.
Mädchen sind häufiger betroffen als Jungen. Die CRMO tritt typischerweise an den Schlüsselbeinen und Beckenknochen auf. Weitere häufige Stellen sind die Ober- und Unterschenkel einschließlich der Füße sowie die Wirbelsäule. Seltener betroffen sind dagegen der Kopf, die Arme oder die Rippen. Belastungsabhängige Knochen- oder Gelenkschmerzen sind für diese Entzündungen charakteristisch, ohne dass ein ausgeprägtes Krankheitsgefühl vorhanden ist. Auftreten können eine Abgeschlagenheit und leichte Temperaturerhöhungen, ein hohes und anhaltendes Fieber ist selten. Auch sind Schwellungen in der Nähe von Gelenken und eine Gelenkbeteiligung möglich. Kombinationen mit zusätzlichen Erkrankungen wie eine kindliche Rheumaerkrankung, andere Autoimmunerkrankungen, chronisch entzündliche Darmerkrankungen (M. Crohn, Colitis ulcerosa) oder Schuppenflechte (Psoriasis, Psoriasis pustulosa palmoplantaris) sind ebenfalls nicht ausgeschlossen.

Fallbeispiel 1 – Mädchen, 11 Jahre alt

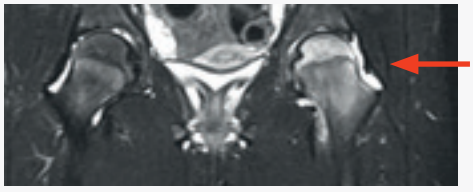
Die Eltern sind besorgt. Ihre 11-jährige Tochter klagt über Schmerzen im linken Hüftgelenk und der linken Leiste. Diese bestehen seit 11 Tagen und erlauben keine Belastung des Beines, so dass das Mädchen nur an Gehstützen gehen kann.
Schließlich wird auch ein MRT durchgeführt. Im Befund werden eine Hüftkopfnekrose, aber auch entzündliche Veränderungen beschrieben. Differentialdiagnostisch werden zunächst ein rheumatisches Geschehen, eine Coxitis fugax oder eine Infektion des Gelenkes angenommen.
Es folgen ein stationärer Aufenthalt und die Punktion des Hüftgelenkergusses. Die Untersuchung zeigt kein Keimwachstum und die Laboruntersuchungen sind unauffällig.

Zwei Monate später nehmen die Beschwerden wieder zu. Im neuen MRT (**Bild Mitte**) besteht wieder ein massiver Erguss, dessen Punktion wieder zu keinem Keimnachweis führt. Unter der Verdachtsdiagnose einer NBO wird nach vier Monaten eine Therapie mit Ibuprofen eingeleitet, die schließlich zur Reduktion der Beschwerden und zum Verschwinden des Ergusses (**Bild rechts)** führt.

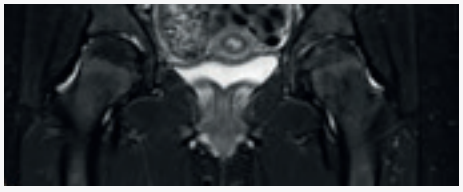
In der MRT-Untersuchung ergeben sich ein verändertes Signal im Hüftgelenk und eine deutliche Ergussbildung im Vergleich zur Gegenseite.



Das erneute MRT zeigt wieder einen Erguss.

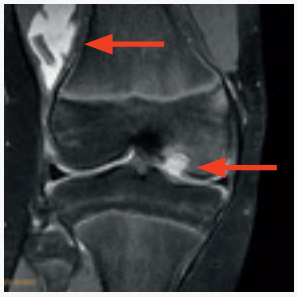


Der MRT-Befund ergibt keine Ergussbildung mehr.

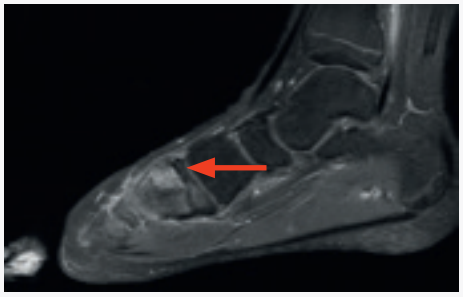


Fallbeispiel 2 – Junge, 12 Jahre alt

Ein 12-jähriger Junge entwickelt einen Erguss mit einer schmerzhaften Schwellung des Kniegelenkes. Er berichtet von einer fraglichen Verzerrung, die er eine Woche zuvor erlitten hatte. Die übrigen Symptome sind vergleichbar zu dem vorher beschriebenen Fall.
Er stellt sich schließlich im Krankenhaus vor. Im schon durchgeführten MRT besteht ein großer Defekt am inneren Oberschenkelknochen des Kniegelenkes. Im Krankenhaus wird aufgrund des Knorpeldefektes eine Arthroskopie des Kniegelenkes empfohlen und durchgeführt.
Analog zu dem ersten Fall bestehen keine Auffälligkeiten in den Laboruntersuchungen. Nach drei Monaten entwickelt sich ein weiterer Herd im Fuß, es liegt also eine CRMO vor.
Sechs Wochen nach der Operation besteht unter Entlastung des Beines eine deutliche Ergussbildung, die auch nach einem weiteren Monat noch vorhanden ist und zur Vorstellung in der kinderorthopädischen Abteilung und zur Einleitung einer Behandlung mit Ibuprofen führt. Zudem bestehen jetzt auch Entzündungszeichen in der Blutuntersuchung.
Bereits nach einer Woche mit einer niedrig dosierten Ibuprofentherapie ist die Symptomatik deutlich gebessert, die Abgeschlagenheit ist nicht mehr vorhanden, der Junge wirkt wie „ausgewechselt“. Die Entzündungswerte haben sich fast normalisiert und die Ergussbildung im Gelenk ist stark rückläufig.



In der MRT-Untersuchung zeigen sich im Kniegelenk eine deutliche Ergußbildung und ein großer Defekt. Anläßlich der Arthroskopie wird Knorpelgewebe zur Knorpelzüchtung entnommen. Der gezüchtete Knorpel wird nach drei Wochen in einer zweiten Operation wieder eingesetzt.



Drei Monate später ist ein zweiter Herd im Fuß nachweisbar.

Drei Monate nach der Operation ist das Kniegelenk massiv geschwollen. Der transplantierte Knorpel ist nicht sicher eingeheilt.

Unter der Ibuprofentherapie entsteht innerhalb kurzer Zeit eine Abschwellung. Neun Monate später besteht im MRT eine Reduktion des Reizzustandes, das Kniegelenk ist abgeschwollen, das Bein ist voll belastbar.

Beide Fälle zeigen die Problematik der NBO und CRMO Erkrankungen. Diese täuschen häufig in der Diagnostik eine entzündliche Erkrankung vor, die zunächst fast in allen Fällen dann mit Antibiotika behandelt wird.

Die Wege zur richtigen Diagnose

Blutuntersuchung

Im Blut finden sich häufig Entzündungszeichen: Die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) ist erhöht, bei einer starken Entzündung auch das C-reaktive Protein (CRP). Das übrige Blutbild ist unauffällig. Bakterien können weder im Blut noch in den entzündeten Knochen nachgewiesen werden. Besondere Laborwerte zur Diagnosesicherung gibt es nicht. Die für rheumatische Erkrankungen typischen Laborparameter wie antinukleäre Antikörper, Rheumafaktoren oder sonstige Antikörper sind nicht vorhanden.

Bildgebende Verfahren

Knochenveränderungen können im Röntgenbild sichtbar sein. Besonders an den langen Röhrenknochen von Armen und Beinen lassen sich sehr typische Merkmale der CRMO nachweisen. Erste Wahl auch der Erstdiagnostik ist aufgrund der höheren Darstellungsqualität das MRT, das sinnvollerweise auch bei Verlaufsuntersuchungen eingesetzt wird. Im Ganzkörper-MRT kann man dann einen Überblick über die Ausdehnung die Knochenentzündung, die Anzahl der befallenen Knochen sowie über Begleitentzündungen der umgebenen Weichteile oder Gelenke erhalten. Zusätzlich sind weitere MRT-Untersuchungen im Falle des Auftretens neuer Schmerzen nach beschwerdefreien Intervallen oder bei Therapieänderungen erforderlich. Die früher durchgeführte Skelettszintigraphie und die Computertomografie (CT) sind aufgrund der Strahlenbelastung nicht indiziert.

Feingewebliche, histologische Untersuchung

Klinische Befunde, Labor und vor allem die radiologischen Befunde reichen bei den meisten Kindern aus, um die Diagnose zu sichern. Nur bei atypischen Befunden und dem Verdacht auf eine bakterielle Osteomyelitis oder gar eine bösartige Erkrankung wird eine Probeentnahme durchgeführt.

Therapie

Schmerz- und entzündungshemmende Medikamente wie Naproxen oder Ibuprofen, wobei die Medikationsdauer vom individuellen Verlauf abhängig ist. Je länger und heftiger der Krankheitsverlauf ist, umso konsequenter und langfristiger müssen Medikamente eingenommen werden. Akute starke Beschwerden können mit Cortison als einem stark entzündungshemmenden Medikament therapiert werden.

Bei einem unzureichenden Erfolg werden in den letzten Jahren Bisphosphonate eingesetzt. Sie besitzen bei der CRMO eine rasche und oft anhaltende Wirkung. Dabei ist auch eine Überwachung des Calcium- und Phosphatstoffwechsels erforderlich. Da die Bisphosphonate die Calciumabgabe aus dem Knochen ins Blut hemmen, kann der Calciumspiegel im Blut abfallen, so dass eine Therapie mit Calcium und Vitamin D notwendig wird.
Bei ganz schweren Verläufen hat sich auch die medikamentöse Therapie mit einem

TNFα-Blocker, die aus der Behandlung des iuvenilen Rheumas bekannt sind, bewährt.
Eine begleitende krankengymnastische Behandlung ist im Regelfall erforderlich, um die Beweglichkeit von Gelenken und Wirbelsäule zu erhalten und um eine Schmerzlinderung zu bewirken. Lokale Therapien wie Kälteanwendungen im Bereich überwärmter Körperstellen oder Entspannungstechniken sind sinnvoll.

Verlauf und Prognose

Der schubweise Verlauf von NBO und CRMO kann Wochen bis Monate andauern. Im Regelfall verläuft die Erkrankung gutartig und endet im Sinne einer Spontanheilung bis zum Beginn des Erwachsenenalters. Selten ist es ein nur einmaliger Schub. Als Folgeerscheinungen können knöcherne Verdickungen, so z. B. bei einem Befall des Schlüsselbeines, entstehen. An der Wirbelsäule können Veränderungen des Aufbaus der befallenen Wirbelkörper die Folge sein.

Rund 80% der Patienten sind letztendlich frei von Schmerzen und Schüben und können ein Leben ohne Einschränkungen führen. Langzeitstudien mit großen Patientenzahlen gibt es nicht. Selten ist die CRMO bis in das Erwachsenenalter unvermindert aktiv. Die Chance auf eine Heilung wächst mit der Länge der Symptomfreiheit.

Dennoch sind NBO und CRMO immer Ausschlussdiagnosen anderer Erkrankungen. In Erwägung gezogen müssen gut- und bösartige Tumoren, wie der nachfolgende Fall zeigt.

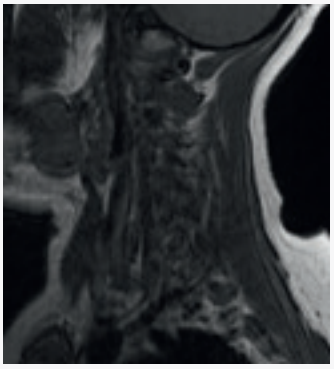
Fallbeispiel 3 – Junge, 9 Jahre alt

Ein 9-jähriger Junge klagt über Halswirbelsäulenbeschwerden nach einem Kopfball beim Fußballspielen.
Die angefertigten Röntgenaufnahmen zeigen zunächst scheinbar einen unauffälligen Befund.
Die Beschwerden nehmen zu, so dass einen Monat später neue Röntgenaufnahmen und eine MRT-Untersuchung durchgeführt werden.

Hier zeigt sich nun eine Auflösung des 5. Halswirbels, die in eine Probeentnahme mündet. Weitere Herde bestehen nicht. Die histologische Untersuchung zeigt einen Knochentumor bei dem Jungen.

In einer zweiten Operation werden der Tumor und der aufgelöste Wirbel entfernt. Vier Jahre nach der Operation geht es dem Patienten gut.

Die erste Kontaktaufnahme zeigt einen vermutlich unauffälligen Befund.



Die MRT-Untersuchung und Röntgenaufnahme einen Monat später zeigen eine Auflösung des 5. Halswirbels.

Nach der Turmorentfernung wird die Wirbelsäule stabilisiert.

Prof. Dr. Christof Hopf:
Rund 80% der Patienten sind am Ende der Behandlung frei von Schmerzen und Schüben und können ein Leben ohne Einschränkungen führen. Langzeitstudien mit großen Patientenzahlen gibt es bisher noch nicht.

Zusammenfassung

1. NBO und CRMO sind seltene Erkrankungen, die vornehmlich Mädchen bekommen und einen oder mehrere Knochen betreffen.
2. Typisch sind Knochen- und Gelenkbeschwerden ohne großes Krankheitsgefühl.
3. Aufgrund einer Erhöhung der Entzündungszeichen wird primär an eine bakteriell, entzündliche Ursache gedacht. Keime können nicht nachgewiesen werden.
4. Antibiotika wirken nicht.
5. Operative Eingriffe sind im Regelfall nicht notwendig.
6. Betroffene Knochen zeigen Veränderungen im Röntgenbild, MRT-Untersuchungen sind insbesondere zur Verlaufskontrolle notwendig.
7. Erforderlich ist in den meisten Fällen eine Therapie mit einem Antirheumatikum.
8. Häufig ist eine Spontanheilung bis zum dem Beginn des Erwachsenenalters.

Zu beachten ist:

1. Die Zeitverzögerung bis zur Diagnose beträgt bis zu 15 Monaten.
2. NBO und CRMO sind Ausschlussdiagnosen.
3. Differentialdiagnostisch muss an seltene Knochentumoren gedacht werden.

Prof. Dr. med. Christof Hopf
Leitender Arzt
Wirbelsäulenchirurgie, Kinder-, Rheuma- und onkologische Orthopädie
Lubinus Clinicum
Steenbeker Weg 25 • 24106 Kiel
Tel.: 0431 388-1132
E-Mail: wirbelsaeulenchirurgie@lubinus-clinicum.de
www.lubinus-stiftung.de