



Ağrılı kemik iliği ödemi: Erken evre avasküler nekroz mu?

Painful bone marrow edema: is it avascular necrosis at an early stage

T. Kürşat Dabak, Ömer Sertkaya

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi Travmatoloji ve Anabilim Dalı, Antalya

Direkt grafi ya da bilgisayarlı tomografi ile görüntülenemeyen kemik iliği ödemi manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'nin rutin kullanılmasından sonra tanımlanmış bir patolojidir. Travmaya bağlı kemik kontüzyonundan, neoplastik lezyonlara kadar farklı birçok hastalıkla birlikte görülebilir. Bu nedenle, ayırıcı tanısının hızlı ve dikkatli bir şekilde yapılması çok önemlidir. Kemik iliği ödemi sendromunun, (başka bir hastalıkla beraber olmayan ağrılı kemik iliği ödeminin) ayrı bir hastalık mı olduğu yoksa osteonekrozun bir alttipi mi olduğu konusu hala tartışmalıdır. Algodistrofi, transient osteoporoz ya da transient kemik iliği ödemi sendromu gibi değişik terimlerle tanımlanan bu patoloji kendisini sınırlayan bir hastalıktır. Direkt grafilerde hastalığın erken döneminde bulgu yoktur ancak ileri dönemde lokal osteopeni görülür. Tanı MRG ile konulur. Klasik kemik iliği ödemi sendromu hastası 30-60 yaşında erkek, bir eklemnin tek kemiğinde ağrılı hastadır. Bununla birlikte, 20-40 yaşları arasında hamile kadınlarda da son trimesterde görülebilir. Hastalığın tedavisinde medikal tedavi, konservatif yöntemler ve kor dekompresyon yöntemleri önerilmektedir. Kemik iliği ödemi sendromunun patofizyolojisi ve avasküler nekroz ile olan bağlantısı henüz net olarak açıklanamamıştır. Ancak günümüzde yaygın görüş, kemik iliği sendromu ve osteonekrozun patofizyolojisinin aynı olduğu ancak erken dönemde kendini sınırlayıp geriye dönebilme potansiyelleri açısından farklılıklar olduğu yönündedir.

Anahtar sözcükler: Avasküler nekroz; kemik iliği ödemi; Femur başı/patoloji; manyetik rezonans görüntüleme; osteonekroz.

Bone marrow edema, which cannot be seen by direct graphy or computed tomography, is a pathological condition which is identified after the routine usage of magnetic resonance imaging (MRI). It may be seen in many different diseases ranging from trauma-induced bone contusion to neoplastic lesions. For this reason, differential diagnosis should be made promptly and carefully. Whether bone marrow edema syndrome (bone marrow edema without any other accompanying pathology) represent a distinct disease or is a subtype of osteonecrosis remains controversial. This pathology which is also called as algodystrophy, transient osteoporosis or transient bone marrow edema syndrome is a self-limited disease. There are no findings at direct graphy at the early stages of the disease; however, local osteopenia is seen in the advanced stage. Diagnosis is established by MRI. Classical bone marrow edema syndrome patient is 30-60-year-old male who suffers from pain at a single bone of one joint. However, it may also be seen at 20-40-year-old females who are at their last trimester of pregnancy. The suggested treatment modalities are medical applications, conservative treatments and core decompression. The pathophysiology of bone marrow edema syndrome and its relation with avascular necrosis has not been clarified distinctly yet. However, the present consensus of opinion is that bone marrow edema syndrome and avascular necrosis may have a common pathophysiology but they are different with respect to the early potential for reversibility.

Key words: Avascular necrosis; bone marrow edema; femur head/pathology; magnetic resonance imaging; osteonecrosis.

Direkt grafi ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntülenemeyen "Kemik iliği ödemi (KİÖ)" manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'nin rutin olarak kullanılmasından sonra tanımlanmış bir patolojidir. Kemik iliği

ödemi pek çok farklı hastalıkla birliktelik gösteren bir bulgudur. Kemik iliği ödeminin, hastalıklara ve/veya nedenlerine göre farklı sınıflandırmaları yapılmıştır. Hoffman ve ark.^[1] ağrılı KİÖ'nün nedenlerini üç sınıfta

toplamışlardır. (i) İskemik KİÖ (osteonekroz, kemik iliği ödemi sendromu, osteokondritis dissekans, kompleks rejyonel ağrı sendromu), (ii) mekanik KİÖ (kemik kontüzyonu, mikrokırık, stres kaynaklı, stres kırığı), (iii) reaktif KİÖ (gonartroz, osteoartrit, ameliyat sonrası KİÖ, tümör kaynaklı KİÖ). Starr ve ark.^[2] 2008 yılında daha detaylı bir sınıflandırma yapmışlardır (Tablo 1).

Bu sınıflandırmalardan da görüldüğü gibi kemik iliği ödemi basit bir travmaya bağlı kemik kontüzyonundan, neoplastik lezyonlara kadar birçok farklı hastalıklarla birlikte bulunabilir. Bu nedenle, ayırıcı tanısının yapılmasında dikkatli olmak çok önemlidir. Manyetik rezonans görüntüleme, KİÖ ve KİÖ'nün ayırıcı tanısında en değerli inceleme yöntemidir (Şekil 1, 2). Manyetik rezonans görüntüleme ile KİÖ'nün tanısının yanı sıra eşlik eden hastalıkların tanısının konulması da mümkündür.

NORMAL KEMİK İLİĞİ

Yenidoğan döneminde "kırmızı kemik iliği" (ya da hematopoetik aktif kemik iliği) yapısında olan kemik iliği yaşın ilerlemesi ile "sarı kemik iliğine" (hematopoetik inaktif kemik iliği) dönüşür. Bu dönüşüm uzun kemiklerin diyafizinden başlayıp eklemlere doğru ilerler.^[3,4] Ayrıca epifizlerdeki ossifikasyon ile de sarı kemik iliğine dönüşüm görülür. Yirmi beş yaşına kadar yetişkin kemik iliği yapısına ulaşılır. Bu dönemde

Tablo 1. Kemik iliği ödeminin sınıflandırılması.^[2]

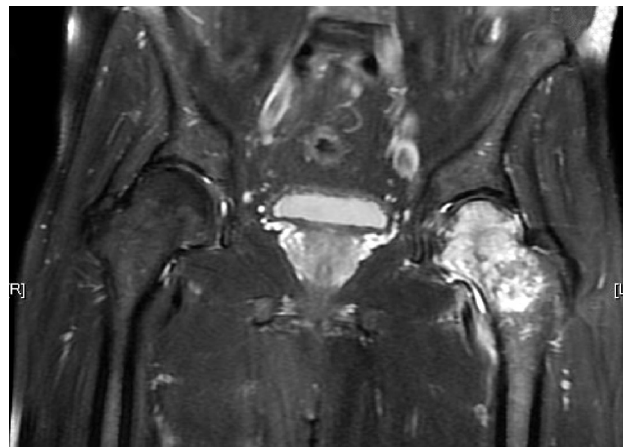
- Travmaya bağlı lezyonlar
 - Değişmiş stres ve biyomekanik plantar fasit
 - Kemik zedelenmesi/kontüzyon/mikrokırık
- Dejeneratif lezyonlar
 - Dejeneratif artropati
- Enflamatuvar lezyonlar
 - Enflamatuvar artropatiler (seropozitif, seronegatif)
 - Fibrosis ile giden sistemik kronik enflamasyon
- İskemik Lezyonlar
 - Kemik iliği ödemi sendromu
 - Avasküler nekroz
 - Kompleks bölgesel ağrı sendromu
 - Orak hücreli anemi
- Enfeksiyöz lezyonlar
 - Osteomyelit
 - Septik artrit
- Metabolik/endokrin lezyonlar
 - Hidroksiapatit depo hastalığı
 - Gut
- İyatrojenik lezyonlar
 - Lokal cerrahi
 - Radyoterapi
 - İlacı bağlı/toksik miyelopati
 - Calcinerin inhibitör sendromu
- Neoplastik (ve tümör benzeri) lezyonlar

kırmızı kemik iliği sadece aksiyal iskelet, sternum, kaburgalar, proksimal femur ve proksimal humerusta bulunur.^[3]

İskemik KİÖ grubunda bulunan ve "kemik iliği ödemi sendromu" olarak adlandırılan, başka bir hastalıkla birlikte olmayan ağrılı KİÖ'nün (özellikle femur başı ve femur kondillerinde) avasküler nekrozun başlangıcı olup olmadığı tartışma konusu olmuştur. Ancak bu görüşü destekleyecek radyolojik ve histolojik bulgular gösterilememiştir. Kim ve ark.^[5] 200 hastalık çalışmalarında, femur başı osteonekrozunun erken dönemlerinde KİÖ olduğunu gösterememişler, ancak daha sonra ortaya çıkan KİÖ'nün femur başında yapısal hasar oluştuktan sonra meydana geldiğini ve ödemin subkondral kırığa karşı gelişen enflamatuvar yanıt olarak sekonder oluştuğunu bildirmişlerdir. Kemik iliği sendromlu hastalardan elde edilen dekompresyon materyallerinde osteonekroz ve osteoporoz gözlenmemiştir.^[4,6] Artmış osteoblastik



Şekil 1. Femur başında kemik iliği ödemi sendromu manyetik rezonans görüntüsü T1 sekans (koronal kesit).



Şekil 2. Femur başında kemik iliği ödemi sendromu manyetik rezonans görüntüsü T2 sekans (koronal kesit)

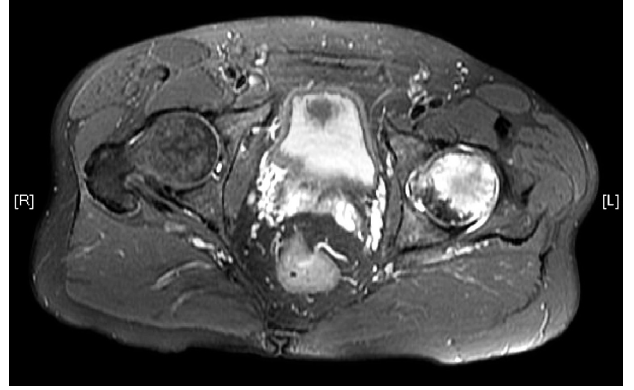


Şekil 3. Femur başında kemik iliği ödemi sendromu manyetik rezonans görüntüsü T1 sekans (transvers kesit).

aktivite ve mineral yoğunluğunda azalma belirlenmiş, ancak osteoklastik aktivite nadir olarak gözlenmiştir. Çok az sayıda olguda kemik iliği sendromunun avasküler nekroza ilerlediği bildirilmiştir^[7] ise de, avasküler nekrozlu olguların hepsinde başlangıçta KIÖ sendromu olduğu gösterilememiştir.^[8,9]

KEMİK İLİĞİ ÖDEMI SENDROMU

Algodistrofi, transient osteoporoz ya da transient KIÖ sendromu gibi değişik terimlerle tanımlanan bu patoloji kendisini sınırlayan bir hastalıktır. İlk olarak 1959'da Curtiss ve Kincaid^[10] tarafından hamilelerde son trimesterde gözlenen kalça ağrısı, direkt grafide kemik yoğunluğunda azalma ve spontan iyileşme özelliği olan klinik bir sendrom olarak tanımlanmıştır (Şekil 2, 3). Çoğunlukla kalça, diz, ayak bileği eklemleri ve ayakta görülür. Klasik KIÖ sendromlu hasta 30-60 yaşlarında, erkek cinsiyet ve bir eklemının tek kemiğinde ağrısı olan hastadır. Yirmi ile kırk yaşları arasında hamile kadınlarda da son trimesterde görülebilir. Hamilelerde genellikle iki taraflıdır ve alt ekstremitelerinde görülür.^[11,12] Erkek kadın oranı 3:1'dir. İlk bir ayda ağrı hızla bir artış ve hareketlerde kısıtlılık görülürken, sonraki iki ay süresince semptomların şiddeti aynı kalır. Üçüncü ayı takiben semptomlar azalmaya ve kemiğin MRG görüntüleri düzelmeye başlar.^[13-15] Laboratuvar testleri normaldir. Hastalarda, avasküler nekrozda olduğu gibi ileri derecede alkol ya da kortikosteroid kullanımına benzer risk faktörleri yoktur. Direkt grafilerinde erken dönemde bulgu yoktur, ileri dönemde lokal osteopeni görülür. Tanı MRG ile konulur. Özellikle yağ baskılı sekanslarda olmak üzere T1 ağırlıklı sekanslarda düşük sinyal intensitesi görülürken (Şekil 1, 3), T2 ağırlıklı sekanslarda yüksek sinyal intensitesi görülür (Şekil 2, 4, 5). Kontrast madde verildiğinde tutulumun artması hipervaskülarite ve onarım aktivitesini gösterir. Kemik iliği ödemi sendromunun etyolojisinde farklı görüşler vardır.



Şekil 4. Femur başında kemik iliği ödemi sendromu manyetik rezonans görüntüsü T2 sekans (transvers kesit).

Bazı yazarlar stres kırığındakine benzer mekanizmaların rol oynadığını ve değişmiş olan biyomekaniğin etyolojik faktör olduğunu ileri sürmektedir.^[8,9] Ancak daha yaygın olan görüş KIÖ sendromunun etyolojisinin iskemik olduğudur. Asemptomatik intravenöz tromboz geliştiği ve bu iskeminin ancak adipositlerde nekroza ve hematopoetik hücrelerde azalmaya neden olduğu, kan akımının yeniden sağlanması ile ortaya çıkan reaktif hiperemi ve vazodilatasyonun ise KIÖ sendromuna ve ağrıya neden olduğu düşünülmektedir.^[16] Histolojik değerlendirmede, kemik iliğinde hücre içi ve dışı sıvı tutulumu, yağ hücresi yıkımı, yeni kemik yapımı ve fibrovasküler rejenerasyon görülür.^[17,18] Trabekül sayısı normaldir ancak kemik mineral yoğunluğu azalmıştır. Osteoporoz ve osteonekroz gösterilememiştir.^[6,18,19] Osteonekroz ve



Şekil 5. Femur başında kemik iliği ödemi sendromu manyetik rezonans görüntüsü yağ baskılı T2 sekans (koronal kesit).

Tablo 2. Kemik iliği ödemi sendromu ve osteonekrozun özellikleri^[20]

| | Kemik iliği ödemi sendromu | Osteonekroz |
|-----------------------|---|--|
| Patofizyoloji | Epifizyel ve metafizyel kemiğin difüz geridönüşümlü iskemisi | Arteriyel inflow, venöz outflow, intravasküler oklüzyon, sinüzoidlerin ekstrasvasküler tamponadı sonucu epifizin lokalize iskemisi |
| İki taraflı etkileşim | %50 | %40-70 |
| Risk faktörleri | Hastaların çoğunda yok; hamilelik | Hamilelik, alkol, kortikosteroid, orak hücreli anemi, Gaucher, Caisson's hastalığı, hiperlipidemi |
| Doğal süreç | 6-12 ay içerisinde kendiliğinden iyileşir, osteonekroza ilerlemesi tartışmalı | Aşamalar halinde ilerleyerek etkilenen kemikte çökme ve eklemde yıkıma neden olur |
| Histoloji | Kemik iliği kavtellerinde intraselüler ve ekstraselüler sıvı birikimi, yağ hücresi yıkımı, fibrovasküler rejenerasyon, azalmış kemik mineral yoğunluğu, trabekül sayısında azalma yok | Osteoblast, osteoklast, osteositlerde nekroz, boş laküna, nekrotik trabeküllerin rezorpsiyonu, nekrotik ve canlı kemik arasındaki sınırda skleroz, kemik iliği ödemi, yağ hücresi yıkımı, fibrovasküler rejenerasyon |
| Radyoloji | Başlangıçta normal görünüm, haftalar sonra difüz demineralizasyon (transient osteoporoz) | Erken dönemde normal görünüm, sonrasında nekrotik kemiğin demarkasyonu, hilal işareti (crescent sign), subkondral kemiğin impaksiyonu, sonunda kemikte çökme ve sekonder osteoartrit |
| MRG | Erken dönemde tanı, T1 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal intensitesi, T2 ağırlıklı yağ baskılı görüntülerde yüksek sinyal intensitesi | Nekrotik kemiğin demarkasyonu (double line işareti), MRG hilal işareti (crescent sign), KIÖS bulguları, sonrasında femur başında düzleşme ile birlikte subkondral kemiğin impaksiyonu, eklem aralığının daralması, |
| Klinik süreç | Ağrının ani veya aşamalı olarak başlaması, aktivite sırasında, istirahatte ve geceleri ağrı ve harekette kısıtlanma | Aktivite sırasında, istirahatte ve geceleri ağrının artması, ileri dönemde de hareket kısıtlılığının ileri derecede artması |

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; KIÖS: Kemik iliği ödemi sendromu.

kemik iliği ödemi sendromunun özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.^[20]

Kemik iliği ödemi eklem yakını yerleşimde olduğunda genellikle ağrılı olmaktadır. Ağrı, kemik iliğindeki neovasküler yapılarında bulunan duyu sinirlerinin irritasyonu veya zarar görmesi sonucu oluşmaktadır.^[21] Normalde 20-30 mmHg olan kemik içi basıncın kemik iliği ödemi sonucu 50-90 mmHg'ya çıkması sinirlerde irritasyona neden olur.^[1,13] Sinir dokunun hasarlanması ise tümör, travma veya diğer eksternal nedenlerden meydana gelir.^[21]

Tedavide konservatif yöntemler ve kor dekompresyon (core decompression) önerilmektedir. Ağrıyı azaltmak için genellikle non-streoid antiinflamatuvar ilaçlar kullanılır ve yüklenme azaltılır. Dekompresyonun ağrıyı azalttığı gösterilmiştir.^[22] Bu çalışmada cerrahi sonrasında hastaların ağrısının hemen geçtiği bildirilmiştir. Radke ve ark.,^[23] konservatif ve dekompresyonla tedavi ettikleri hastaları karşılaştırmış ve her iki grupta da klinik sonuçların aynı olduğunu ancak cerrahi tedavi uygulanan grubun daha hızlı iyileştiğini bildirmişlerdir.

Son yıllarda bifosfanatlar da tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Bu ilaçların kullanım nedenleri kemik

rezorpsiyonunun baskılanması, kemik remodalizasyonunun ve kemik mineral yoğunluğunun artırılmasıdır. Yine son dönemlerde iloprost (vazoaktif prostasiklin) tedavide kullanılmaktadır. İloprost, arteriollerde ve venüllerde dilatasyon yapar, kapiller permeabiliteyi ve trombosit agregasyonunu azaltır. Yapılan çalışmalarda iloprostun etkin olduğu gösterilmiştir. Dekompresyonla karşılaştırılan bir çalışmada her iki grupta da klinik semptomlar hızla düzeldi, iloprost ile tedavi edilen grupta kemik iliği ödeminin daha hızlı düzeldiği bildirilmiştir.^[24] Ancak iloprostun hamilelerde kullanımı kontraendikedir.

Sonuçta, kemik iliği sendromu patofizyolojisi net olarak henüz belirlenmemiş ve avasküler nekroz ile olan bağlantısı tam olarak açıklanamamıştır. Ancak günümüzde yaygın görüş, kemik iliği sendromu ve osteonekrozun patofizyolojisinin aynı olduğu ancak erken dönemde kendini sınırlayıp geriye dönebilme potansiyelleri açısından farklılıklar olduğu yönündedir.

KAYNAKLAR

1. Hofmann S, Kramer J, Vakil-Adli A, Aigner N, Breitenseher M. Painful bone marrow edema of the knee: differential diagnosis and therapeutic concepts. Orthop Clin North Am 2004; 35:321-33.

2. Starr AM, Wessely MA, Albastaki U, Pierre-Jerome C, Kettner NW. Bone marrow edema: pathophysiology, differential diagnosis, and imaging. *Acta Radiol* 2008;49:771-86.
3. Vande Berg BC, Malghem J, Lecouvet FE, Maldague B. Magnetic resonance imaging of normal bone marrow. *Eur Radiol* 1998;8:1327-34.
4. Kaplan PA, Helmes CA, Dussault R, Anderson MW, Major NM. *Musculoskeletal MRI*. 1st ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2001.
5. Kim YM, Oh HC, Kim HJ. The pattern of bone marrow oedema on MRI in osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg [Br]* 2000;82:837-41.
6. Calvo E, Fernandez-Yruegas D, Alvarez L. Core decompression shortens the duration of pain in bone marrow oedema syndrome. *Int Orthop* 2000;24:88-91.
7. Hofmann S. The painful bone marrow edema syndrome of the hip joint. *Wien Klin Wochenschr* 2005;117:111-20.
8. Karantanas AH. Acute bone marrow edema of the hip: role of MR imaging. *Eur Radiol* 2007;17:2225-36.
9. Gil HC, Levine SM, Zoga AC. MRI findings in the subchondral bone marrow: a discussion of conditions including transient osteoporosis, transient bone marrow edema syndrome, SONK, and shifting bone marrow edema of the knee. *Semin Musculoskelet Radiol* 2006;10:177-86.
10. Curtiss PH Jr, Kincaid WE. Transitory demineralization of the hip in pregnancy. A report of three cases. *J Bone Joint Surg [Am]* 1959;41-A:1327-33.
11. Goldman GA, Friedman S, Hod M, Ovadia J. Idiopathic transient osteoporosis of the hip in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1994;46:317-20.
12. Axt-Flidner R, Schneider G, Seil R, Friedrich M, Mink D, Schmidt W. Transient bilateral osteoporosis of the hip in pregnancy. A case report and review of the literature. *Gynecol Obstet Invest* 2001;51:138-40.
13. Papadopoulos EC, Papagelopoulos PJ, Boscainos PJ, Paschaloglou D, Gandaifis ND, Kaseta M, et al. Bone marrow edema syndrome. *Orthopedics* 2001;24:69-73.
14. Papadopoulos ECh, Papagelopoulos PJ, Kaseta M, Themistocleous GS, Korres DS. Bone marrow edema syndrome of the knee: a case report and review of the literature. *Knee* 2003;10:295-302.
15. Arjonilla A, Calvo E, Alvarez L, Fernández Yruegas D. Transient bone marrow oedema of the knee. *Knee* 2005;12:267-9.
16. Koo KH, Ahn IO, Song HR, Kim SY, Jones Jr JP. Increased perfusion of the femoral head in transient bone marrow edema syndrome. *Clin Orthop Relat Res* 2002;402:171-5.
17. Van Veldhuizen PJ, Neff J, Murphey MD, Bodensteiner D, Skikne BS. Decreased fibrinolytic potential in patients with idiopathic avascular necrosis and transient osteoporosis of the hip. *Am J Hematol* 1993;44:243-8.
18. Plenk H Jr, Hofmann S, Eschberger J, Gstettner M, Kramer J, Schneider W, et al. Histomorphology and bone morphometry of the bone marrow edema syndrome of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 1997;334:73-84.
19. Krause R, Glas K, Schulz A, Gradinger R. The transitory bone marrow edema syndrome of the hip. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2002;140:286-96. [Abstract]
20. Aigner N, Meizer R, Meraner D, Becker S, Meizer E, Landsiedl F. Bone marrow edema syndrome in postpartal women: treatment with iloprost. *Orthop Clin North Am* 2009;40:241-7.
21. Eustace S, Keogh C, Blake M, Ward RJ, Oder PD, Dimasi M. MR imaging of bone oedema: mechanisms and interpretation. *Clin Radiol* 2001;56:4-12.
22. Hofmann S, Schneider W, Breitenseher M, Urban M, Plenk H Jr. "Transient osteoporosis" as a special reversible form of femur head necrosis. *Orthopade* 2000;29:411-9. [Abstract]
23. Radke S, Kirschner S, Seipel V, Rader C, Eulert J. Treatment of transient bone marrow oedema of the hip-a comparative study. *Int Orthop* 2003;27:149-52.
24. Aigner N, Petje G, Schneider W, Meizer R, Wik M, Kotsaris S, et al. Bone marrow edema syndrome of the femoral head: treatment with the prostacyclin analogue iloprost vs. core decompression: an MRI-controlled study. *Wien Klin Wochenschr* 2005;117:130-5.