

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Η οστεομυελίτιδα σε παιδιά με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία

Οι ενορχηστρωμένες διαδικασίες της αιμοποίησης εμπλέκουν το δυναμικό των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων σε όλα τα στάδια του κυτταρικού κύκλου. Απορρύθμιση των μηχανισμών αιμοποίησης οδηγούν στην εμφάνιση νοσημάτων υψηλής κακοήθειας, όπως η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία. Πολλές φορές, η αρχική διάγνωσή της είναι ιδιαίτερα δύσκολη και μιμείται τις εκδηλώσεις οστεομυελίτιδας. Έτσι, το οστικό άλγος μη τραυματικής αιτιολογίας αποτελεί ένα δύσκολο διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα. Στην παρούσα ανασκόπηση εξετάζεται όχι μόνο η διαφορική διάγνωση του οστικού άλγους που μιμείται η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, αλλά και η εμφάνιση οστεομυελίτιδας σε παιδιά με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία υπό χημειοθεραπεία.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2011, 28(4):475-478
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2011, 28(4):475-478

**Χ. Δόκος,
Κ. Δόκου,
Α. Τραγιαννίδης**

*Β΄ Παιδιατρική Κλινική, Τμήμα
Αιματολογίας-Ογκολογίας,
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο
«ΑΧΕΠΑ», Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο
Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης,
Θεσσαλονίκη*

Osteomyelitis in children with
acute lymphoblastic leukemia

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Αιμοποίηση
Βακτηρίδια
Μύκητες
Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία
Οστεομυελίτιδα
Οστικό άλγος

*Υποβλήθηκε 1.9.2010
Εγκρίθηκε 11.10.2010*

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αιμοποίηση αποτελεί ένα θαυμαστό και συγκροτημένο σύστημα, που επηρεάζεται από γενετικούς, επιγενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Τα επίπεδα των κυττάρων του αιμοποιητικού συστήματος φαίνεται ότι μεταβάλλονται ταχέως σε καταστάσεις λειτουργικών και οργανικών βλαβών, όπως η υποξία, η φλεγμονή, η βακτηριακή και η παρασιτική λοίμωξη, η αιμορραγία, η αλλεργική αντίδραση κ.ά. Η αποδιοργάνωση του μυελού των οστών ως σημαντικού οργάνου της αιμοποίησης είναι δυνατόν να οδηγήσει σε υπερπαραγωγή λευκοκυττάρων, με αποτέλεσμα την εμφάνιση της λευχαιμίας και των λευχαιμοειδών αντιδράσεων. Σε άλλες περιπτώσεις, η αποδιοργάνωσή του επιφέρει τη λευκοπενία, ιδιαίτερα επικίνδυνη κατάσταση για τον ανθρώπινο οργανισμό.

Η εξέλιξη του αιμοποιητικού συστήματος στα σπονδυλωτά φαίνεται ότι επιτελείται σε συγκεκριμένες ανατομικές δομές κατά την εμβρυογένεση. Στο στάδιο αυτό, η παραγωγή αιμοποιητικών κυττάρων είναι αρκετή για τις ανάγκες του

εμβρύου. Η ανανέωση των κυττάρων οφείλεται κυρίως στην ειδική δράση των αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων (hematopoietic stem cell). Τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα έχουν την ικανότητα αυτοανανέωσης και διαφοροποίησης σε διαφορετικές κυτταρικές σειρές της αιμοποίησης. Η ικανότητα διαφοροποίησης και αυτοανανέωσης προσδίδει πλαστικότητα στο αιμοποιητικό σύστημα.¹

Αν και παλαιότερα το ιεραρχικό μοντέλο της αιμοποίησης ήθελε την είσοδο του αρχέγονου κυττάρου και την παραγωγή προγονικών κυττάρων (μυελοβλαστών, ερυθροβλαστών) προ του φυσιολογικού κυτταρικού κύκλου, νεότερα δεδομένα εμπλέκουν τα προγονικά κύτταρα σε όλες τις φάσεις της αιμοποίησης. Μελέτες στην *Drosophila discoideum* έδειξαν την εμπλοκή των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων σε κάθε φάση του κυτταρικού κύκλου, στη ρύθμιση και την απορρύθμιση της χρωματίνης, στη μεθύλιση και την απομεθύλιση του DNA και στη σύνθεση των πρωτεϊνών. Η φαινοτυπική μεταβολή είναι ιδιαίτερα σημαντική κάθε φορά που το αρχέγονο προγονικό κύτταρο εισέρχεται σε κάθε στάδιο του κυτταρικού κύκλου.¹⁻⁴

2. ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΩΝ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ

Η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) αποτελεί τη συχνότερη αιματολογική κακοήθεια της παιδικής ηλικίας και χαρακτηρίζεται από τη συνεχή άθροιση νεοπλασματικών αιμοποιητικών κυττάρων στο μυελό των οστών. Αποτελεί το 25–30% όλων των παιδικών νεοπλασιών και το 75–80% του συνόλου των περιπτώσεων λευχαιμίας στα παιδιά, ενώ η μέγιστη επίπτωση εντοπίζεται στις ηλικίες από 2–6 ετών.⁵ Η νόσος είναι συχνότερη στα αγόρια σε σχέση με τα κορίτσια (1,3:1), γεγονός που οφείλεται στη μεγαλύτερη συχνότητα ΟΛΛ Τ-ανοσοφαινότυπου σε αγόρια εφηβικής ηλικίας. Η εμπλοκή των χρωμοσωμικών ανωμαλιών (υπερδιπλοειδισμός) και συγκεκριμένων μεταθέσεων [t(1;19)(q23;q13), t(12;21)(p13;q22)] στην εμφάνιση ΟΛΛ είναι τεκμηριωμένη από τη διεθνή βιβλιογραφία, όπου φαίνεται να έχουν συσχετιστεί με την επιβίωση των ασθενών που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία. Εν τούτοις, η εμπλοκή πρωτογονιδίων και άλλων εξωγενών παραγόντων καθιστά ιδιαίτερα δύσκολη την αποσαφήνιση του μοριακού και του γονιδιακού υπόβαθρου της ΟΛΛ.^{5–9}

Η ανακάλυψη της δράσης των αντινεοπλασματικών φαρμάκων επί του κυτταρικού κύκλου επέφερε σημαντική επανάσταση στον τομέα της θεραπείας της ΟΛΛ. Σήμερα, η συνολική επιβίωση των παιδιών με ΟΛΛ είναι ιδιαίτερα αυξημένη λόγω του συνδυασμού αντινεοπλασματικών ουσιών σε διάφορες φάσεις της χημειοθεραπείας. Τα αντινεοπλασματικά φάρμακα που χορηγούνται σε χημειοθεραπευτικά πρωτόκολλα της ΟΛΛ δρουν επί των βλαστών, ενεργοποιώντας τις διαδικασίες της απόπτωσης –μέσω του υποδοχέα θανάτου ή μέσω σηματοδοτικών οδών που εμπλέκουν το μιτοχόνδριο– και δυναμικά καταστρέφουν τα καρκινικά κύτταρα. Θα πρέπει να τονιστεί ότι τα αντινεοπλασματικά φάρμακα επιφέρουν σημαντικές μεταβολές σε μοριακό και οργανικό επίπεδο με πρώιμες και απώτερες επιπλοκές.¹⁰ Στα χημειοθεραπευτικά πρωτόκολλα για την αντιμετώπιση της ΟΛΛ δεσπόζουσα θέση κατέχουν τα κορτικοστεροειδή, που δρουν ως λεμφολυτικά φάρμακα. Αν και έχουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, εν τούτοις η έντονη κυτταρολυτική τους δράση τόσο στα κακοήθη όσο και στα φυσιολογικά λεμφοκύτταρα τα καθιστούν ένα από τα σημαντικότερα αντινεοπλασματικά φάρμακα στην ΟΛΛ.

3. ΟΣΤΕΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Η αρχική διάγνωση της ΟΛΛ συχνά αποτελεί ένα διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα για τον παιδίατρο αλλά και

τον ορθοπαιδικό, καθώς η ΟΛΛ δεν έχει συγκεκριμένη συμπτωματολογία εμφάνισης. Τα οστικά άλγη που αναφέρονται στο 21–59% των παιδιών κατά τη διάγνωση της ΟΛΛ οφείλονται κυρίως σε πίεση του περισστέου. Το άλγος χαρακτηρίζεται οξύ, εντοπισμένο, αιφνίδιο, με βαριά εικόνα. Τα λευχαιμικά κύτταρα (λεμφοβλάστες) φαίνεται ότι διηθούν το περίσσειο, με αποτέλεσμα το έντονο άλγος που είναι συχνότερο κατά τη διάρκεια της ημέρας και ευθύνεται κυρίως για την εμφάνιση χωλότητας. Οι αρθραλγίες εντοπίζονται κυρίως στα κάτω άκρα, με συχνότερη τη συμμετοχή της κατά γόνυ άρθρωσης.^{11–13}

Αν και το αιμοδιάγραμμα υποδεικνύει άμεσα τη λευκοκυττάρωση με αναιμία ή και θρομβοκυτταροπενία, εν τούτοις 10% των παιδιών με ΟΛΛ δεν έχουν τα τυπικά αιματολογικά ευρήματα κατά την αρχική διερεύνησή τους. Ο συνδυασμός κλινικών ευρημάτων και εργαστηριακών αποτελεσμάτων αποτελεί τη χρυσή τομή για τη διαλεύκανση των περιστατικών. Οι βλάβες ανευρίσκονται μόνο σε περιπτώσεις υπέρμετρης αύξησης των ποσοστών λευκοκυττάρων και οι περισσότεροι ασθενείς θα έχουν φυσιολογικά αιματολογικά ευρήματα.^{14,15}

Η ΟΛΛ συχνά υποδύεται την οστεομυελίτιδα σε παιδιά ως πρωταρχική κλινική εκδήλωση. Στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν καταγραφεί πολλές περιπτώσεις παιδιών με ΟΛΛ που υποδύονταν τα συμπτώματα οστεομυελίτιδας. Τα οστικά άλγη φαίνεται ότι αποτελούν ένα σημαντικό εύρημα που πρέπει να εφιστά την προσοχή του ειδικού.^{14,15} Οι Jonsson et al, σε αναδρομική μελέτη 300 παιδιών με ΟΛΛ, ανέδειξαν τη δυσκολία διαφορικής διάγνωσης σε αρχικό στάδιο. Οι ασθενείς με οστικά άλγη συχνά έχουν φυσιολογικά αιματολογικά ευρήματα και λανθασμένα υποβάλλονται σε θεραπείες για οστεομυελίτιδα, σηπτική αρθρίτιδα και δισκίτιδα.¹⁶ Η αποτυχία στην αντιβιοτική ή στην αντιφλεγμονώδη θεραπεία >5 ημέρες με συνέχιση των συμπτωμάτων, όπως ευαισθησία στις αρθρώσεις και οστικά άλγη κυρίως στον περιφερικό σκελετό, πρέπει να εγείρουν την υπόνοια της ΟΛΛ. Μέτριος πυρετός με αρθραλγίες και οστικά άλγη που δεν απαντούν σε σημαντικό βαθμό στην ασπιρίνη και στα αντιβιοτικά απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση.^{6,15,17}

Σε αυτές τις περιπτώσεις, η ανεύρεση άλλων κλινικών σημείων είναι αναγκαία για την ταχύτερη διάγνωση. Η ηπατομεγαλία και η σπληνομεγαλία είναι αρκετά συχνά ευρήματα σε παιδιά με ΟΛΛ. Επίσης, η λεμφαδενοπάθεια εμφανίζεται σε σημαντικό ποσοστό παιδιών με ΟΛΛ και αρκετές φορές η αναζήτησή της παραλείπεται λανθασμένα.^{12,13,15} Τα απεικονιστικά ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας στην οστεομυελίτιδα είναι χαρακτηριστικά, με χαμηλό T₁ σήμα και υψηλό T₂ σήμα, με σημαντική εμπλοκή του οστίτη ιστού.^{9,18,19} Αν και εφ' όσον τα ακτινογραφικά

και τα παθολογικά ευρήματα δεν οδηγούν σε άλλη νόσο εκτός από την οστεομυελίτιδα, απαιτείται η διενέργεια ενδελεχούς ελέγχου με βιοψία του μυελού των οστών, που θα αποσαφηνίσει την εμπλοκή της ΟΛΛ.

Οι λοιμώξεις στην ΟΛΛ είναι μια από τις συχνότερες επιπλοκές της χημειοθεραπείας στην οποία υποβάλλονται τα παιδιά. Στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν καταγραφεί σημαντικές περιπτώσεις λοίμωξης παιδιών με ΟΛΛ από βακτήρια και μύκητες.²⁰⁻²² Η οστεομυελίτιδα αποτελεί σπάνια επιπλοκή σε παιδιά με ΟΛΛ, αλλά είναι ιδιαίτερα απειλητική για την επιβίωσή τους. Μελέτες έδειξαν την εντόπιση όχι μόνο Gram θετικών βακτηριδίων σε παιδιά με οστεομυελίτιδα και ΟΛΛ, αλλά και περιστατικά εμπλοκής Gram αρνητικών βακτηριδίων και μυκήτων.^{23,24} Οι Murphy και Greenberg κατέγραψαν 9 περιστατικά παιδιών ΟΛΛ με οστεομυελίτιδα που προσβλήθηκαν από τους *Staphylococcus* ssp, *E. coli* και *Pseudomonas* ssp.¹⁵ Σε άλλες περιπτώσεις ενοχοποιήθηκαν και τα στελέχη της *Salmonella*.²⁵

Παιδιά που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση μυελού των οστών ενδέχεται να εμφανίσουν οστεομυελίτιδα ως επιπλοκή κυρίως από Gram αρνητικά βακτήρια όπως η *Pseudomonas aeruginosa* και ο *Actinomyces* ssp, που απαιτούν άμεση αντιβιοτική θεραπεία με περισσότερα του ενός φαρμακευτικά προϊόντα. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η ανθεκτικότητα στη φαρμακευτική αγωγή είναι συνήθης και απαιτεί αντιβιογράμμο και συνεχή παρακολούθηση. Η απομόνωση του παθογόνου μικροβιακού παράγοντα είναι ιδιαίτερα σημαντική στις εν λόγω περιπτώσεις.^{14,26} Το αν

και κατά πόσο η οστεομυελίτιδα οφείλεται σε βακτηριακή προσβολή του μυελού των οστών λόγω ανοσοκαταστολής ή τυπικής βακτηριαιμίας ή τοπικής προσβολής παραμένει αδιευκρίνιστο.

Το σπονδυλικό σώμα συνιστά μια σημαντική εντόπιση οστεομυελίτιδας σε παιδιά με ΟΛΛ. Η ασπεργίλλωση αποτελεί την πλέον συνήθη μορφή σε παιδιά με ΟΛΛ, η οποία θα πρέπει να αντιμετωπιστεί άμεσα. Η ασπεργίλλωση μπορεί να εντοπιστεί στον πνεύμονα σε παιδιά ή με αιματική διασπορά σε άλλα οστά, όπως το σπονδυλικό σώμα. Ο *Aspergillus fumigatus* ευθύνεται για ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών ΟΛΛ με οστεομυελίτιδα και συχνά μπορεί να εισχωρήσει στον υποσκληρίδιο χώρο επί του σπονδυλικού σώματος.²⁷ Έχουν καταγραφεί περιστατικά προσβολής του οστίτη ιστού από ευκαιριακούς μύκητες, όπως *Pseudallescheria boydii*,²⁸ *Blastoschizomyces capitatus*,²⁹ ενώ σε μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε ανοσοκατασταλμένα παιδιά έχουν εντοπιστεί οστεομυελικές εστίες στη γνάθο από *S. cerevisiae* και *Actinomyces* ssp.³⁰

Αν και στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρονται περιστατικά οστεομυελίτιδας σε παιδιά με ΟΛΛ, εν τούτοις δεν έχουν διεξαχθεί μέχρι σήμερα κλινικοεργαστηριακές μελέτες που να αποσαφηνίζουν τους μηχανισμούς εμπλοκής συγκεκριμένων μικροοργανισμών σε συνάρτηση με την εντόπιση της προσβολής. Περαιτέρω μελέτες αναμένεται να διαλευκάνουν τη στενή σχέση της οστεομυελίτιδας με την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία.

ABSTRACT

Osteomyelitis in children with acute lymphoblastic leukemia

C. DOKOS, K. DOKOU, A. TRAGIANNIDIS

Second Department of Pediatrics, Hematology-Oncology Unit, "AHEPA" General Hospital, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2011, 28(4):475-478

The orchestrated procedures of hematopoiesis are characterized by the dynamic capability of the hematopoietic stem cells in all the phases of the cell cycle. Upregulation of the hematopoiesis procedures leads to high malignancy disorders, such as acute lymphoblastic leukemia (ALL). Primary diagnosis of ALL may be quite difficult, especially when the symptoms mimic those of osteomyelitis, and non-traumatic bone pain poses a differential diagnostic challenge. This review covers not only the differential diagnosis of childhood bone pain that is mimicked by ALL, but also the appearance of osteomyelitis in children with ALL under chemotherapy.

Key words: Acute lymphoblastic leukemia, Bacteria, Bone pain, Fungi, Hematopoiesis, Osteomyelitis

Βιβλιογραφία

1. COLVIN GA, LAMBER JF, ABEDI M, DOONER MS, DEMERS D, MOORE BE ET AL. Differentiation hotspots: The deterioration of hierarchy and stochasm. *Blood Cells Mol Dis* 2004, 32:34–41
2. ARAKI T, ABET, WILLIAMS JG, MAEDA Y. Symmetry breaking in Dictyostelium morphogenesis: Evidence that a combination of cell cycle stage and positional information dictates cell fate. *Dev Biol* 1997, 192:645–648
3. GODIN I, CUMANO A. The hare and the tortoise: An embryonic haematopoietic race. *Nat Rev Immunol* 2002, 2:593–604
4. PALIS J, YODER MC. Yolk-sac hematopoiesis: The first blood cells of mouse and man. *Exp Hematol* 2001, 29:927–936
5. CARROLL WL, BHOJWANI D, MIN DJ, RAETZ E, RELLING M, DAVIES S ET AL. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003:102–131
6. HEEREMA NA, SATHER HN, SENSEL MG, ZHANG T, HUTCHINSON RJ, NACHMAN JB ET AL. Prognostic impact of trisomies of chromosomes 10, 17 and 5 among children with acute lymphoblastic leukemia and high hyperdiploidy (>50 chromosomes). *J Clin Oncol* 2000, 18:1876–1887
7. ROMANA SP, POIREL H, LECONIAT M, FLEXOR MA, MAUCHAUFFÉ M, JONVEAUX P ET AL. High frequency of t(12;21) in childhood B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1995, 86:4263–4269
8. UCKUN FM, SENSEL MG, SATHER HN, GAYNON PS, ARTHUR DC, LANGE BJ ET AL. Clinical significance of translocation t(1,19) in childhood acute lymphoblastic leukemia in the context of contemporary therapies: A report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1998, 16:527–535
9. TRUEWORTHY R, SHUSTER J, LOOK T, CRIST W, BOROWITZ M, CARROLL A ET AL. Ploidy of lymphoblasts is the strongest predictor of treatment outcome in B-progenitor cell acute lymphoblastic leukemia of childhood: A Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992, 10:606–613
10. SCHIMMER AD, HEDLEY DW, PENN LZ, MINDEN MD. Receptor- and mitochondrial-mediated apoptosis in acute leukemia: A translational review. *Blood* 2001, 98:3541–3553
11. GHOSH I, THULKAR S, ARORA R, BAKSHI S. Multifocal osteomyelitis as a presenting manifestation of childhood acute myeloid leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009, 31:75–76
12. PEARCE J, SILLS RH. Consultation with the specialist: Childhood leukemia. *Pediatr Rev* 2005, 26:96–104
13. ANONYMOUS. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 32-2000. A boy with vertebral compression fractures. *N Engl J Med* 2000, 343:1168–1176
14. ABRIL JC, CASTILLO F, LOEWINSONH AF, RIVAS C, BERNACER M. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis after acute lymphoblastic leukemia. *Int Orthop* 1994, 18:126–128
15. MURPHY RG, GREENBERG ML. Osteomyelitis in pediatric patients with leukemia. *Cancer* 1988, 62:2628–2630
16. JONSSON OG, SARTAIN P, DUCORE JM, BUCHANAN GR. Bone pain as an initial symptom of childhood acute lymphoblastic leukemia: Association with nearly normal hematologic indexes. *J Pediatr* 1990, 117:233–237
17. BARTAKKE S, ABDELHALEEM M, ABLA O. Childhood acute lymphoblastic leukaemia simulating multifocal osteomyelitis. *Br J Haematol* 2007, 139:2
18. OFFIAH AC. Acute osteomyelitis, septic arthritis and discitis: Differences between neonates and older children. *Eur J Radiol* 2006, 60:221–232
19. RESNICK D. *Diagnosis of bone and joint disorders*. WB Saunders Co, Philadelphia, 2002
20. ATHANASSIADOU F, TRAGIANNIDIS A, KOURTI M, PAPAGEORGIOU T, VELEGRAKI A, DREVELENGAS A. Invasive fungal infections in children with hematological malignancies: A 5-year study. *Pediatr Hematol Oncol* 2006, 23:163–166
21. ABBASI S, SHENEP JL, HUGHES WT, FLYNN PM. Aspergillosis in children with cancer: A 34-year experience. *Clin Infect Dis* 1999, 29:1210–1219
22. PENG LH, KENG TC, SINNIH D. Fever in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1981, 47:583–587
23. DE BERNARDI B, GARVENTA A, GARRÈ ML, TACCONI A, CANALE G, GANDUS S. 2 cases of osteomyelitis in acute leukemia in the induction phase of treatment [due casi di osteomielite in fase di induzione di leucemia acuta]. *Pediatr Med Chir* 1983, 5:205–209
24. TOLAR J, KRAVITZ G, WALKER K, MOERTEL CL. Acute polyosteal osteomyelitis in a patient with congenital ichthyosis and acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatr Infect Dis J* 2001, 20:813–814
25. SINKOVICS JG, SMITH JP. Salmonellosis complicating neoplastic diseases. *Cancer* 1969, 24:631–636
26. STANZANI M, TUMIETTO F, GIANNINI MB, BIANCHI G, NANETTI A, VIANELLI N ET AL. Successful treatment of multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa* osteomyelitis after allogeneic bone marrow transplantation with a combination of colistin and tigecycline. *J Med Microbiol* 2007, 56:1692–1695
27. BELUFFI G, BERNARDO ME, MELONI G, SPINAZZOLA A, LOCATELLI F. Spinal osteomyelitis due to *Aspergillus flavus* in a child: A rare complication after haematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Radiol* 2008, 38:709–712
28. GATTO J, PATERSON D, DAVIS L, LOCKWOOD L, ALLWORTH A. Vertebral osteomyelitis due to *Pseudallescheria boydii*. *Pathology* 1997, 29:238–240
29. D'ANTONIO D, PICCOLOMINI R, FIORITONI G, IACONE A, BETTI S, FAZII P ET AL. Osteomyelitis and intervertebral discitis caused by *Blastoschizomyces capitatus* in a patient with acute leukemia. *J Clin Microbiol* 1994, 32:224–227
30. HOVI L, SAARINEN UM, DONNER U, LINDQVIST C. Opportunistic osteomyelitis in the jaws of children on immunosuppressive chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996, 18:90–94

Corresponding author:

C. Dokos, 4 Magnisias street, P.O. Box 8025, Paphos, Cyprus
e-mail: dokos1984@yahoo.gr