

Хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит в практике ревматолога (семейные наблюдения)

Шаяхметова Р.У., Сигидин Я.А., Кузьмина Н.Н., Смирнов А.В.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Рушана Ульфатовна Шаяхметова;
rushickrevmo@gmail.com

Contact:
Rushana Shyakhmetova;
rushickrevmo@gmail.com

Поступила 25.03.15

В статье описывается больная, у которой имело место сочетание признаков ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) и хронического рецидивирующего мультифокального остеомиелита (ХРМО). Последний диагностирован также у матери и родного брата пациентки. Есть основания предполагать, что ХРМО и ЮИА у части больных могут быть клиническим отражением тождественной патологии, оказываясь «перекрестными синдромами» единого аутовоспалительного заболевания. В случаях атипичного течения ЮИА без признаков аутоиммунных нарушений при дифференциальной диагностике следует иметь в виду ХРМО.
Ключевые слова: аутовоспалительные заболевания; хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит.

Для ссылки: Шаяхметова Р.У., Сигидин Я.А., Кузьмина Н.Н., Смирнов А.В. Хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит в практике ревматолога (семейные наблюдения). Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):568–72.

**CHRONIC RECURRENT MULTIFOCAL OSTEOMYELITIS
IN THE PRACTICE OF A RHEUMATOLOGIST: FAMILIAL CASES**
Shayakhmetova R.U., Sigidin Ya.A., Kuzmina N.N., Smirnov A.V.

The paper describes a female patient who had a concurrence of the signs of juvenile idiopathic arthritis (JIA) and chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). The latter was also diagnosed in her mother and brother. There is reason to suggest that CRMO and JIA may be a clinical reflection of identical pathology turning out to be the overlap syndromes of a single autoinflammatory disease. When making a differential diagnosis if there are cases of atypical JIA without signs of autoimmune diseases, CRMO is well to bear in mind.

Key words: autoinflammatory diseases; chronic recurrent multifocal osteomyelitis.

For reference: Shayakhmetova RU, Sigidin YaA, Kuzmina NN, Smirnov AV. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in the practice of a rheumatologist: Familial cases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(5):568–72.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-568-572>

В последние годы в ревматологии все больше внимания уделяется проблеме аутовоспалительных заболеваний (АВЗ). Они представляют собой гетерогенную группу редких генетически детерминированных патологических состояний, характеризующихся периодами острого воспаления различных структур организма и проявляющихся лихорадкой и клинической симптоматикой, очень часто имитирующей ревматические болезни. Признаки аутоиммунных или инфекционных заболеваний при этом отсутствуют.

Как правило, АВЗ дебютируют в детском возрасте, однако они встречаются и у взрослых. Исходом данных заболеваний может быть полное излечение, но в части случаев они приобретают длительное хроническое течение.

Одним из перспективных направлений изучения АВЗ стало выделение аутовоспалительных заболеваний костей. Это практически неизвестная ранее группа болезней, проявляющаяся внешне неспровоцированным развитием асептического воспалительного процесса в кости. Наибольшее значе-

ние среди указанных болезней имеет хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (ХРМО). К другим аутовоспалительным заболеваниям костей относятся синдром SAPHO (синовит, акне, пустулез, гиперостоз, остит), синдром Маджида (Majeed), дефицит антагониста рецептора интерлейкина 1 (ИЛ1), семейная кистозная болезнь [1].

Данная статья посвящена ХРМО как наиболее часто встречающемуся среди них.

В 1972 г. A. Gideon и соавт. первыми описали это заболевание, назвав его «подострый, или хронический, симметричный остеомиелит» [2]. За последние 40 лет термин претерпел изменения, и в настоящее время употребляется определение ХРМО, введенное Р. Probst и соавт. в 1978 г. [3]. Болезнь была охарактеризована как «хроническая воспалительная дисфункция костной системы с множественными очагами поражения костей и частыми рецидивами». С течением времени выяснилось, что не у всех пациентов имеются многоочаговое поражение и рецидивы, и по характеру течения ХРМО в действительности включает три подгруппы: про-

цесс, купирующийся в течение 6 мес; типичное многоочаговое поражение костей с частыми рецидивами; персистирующее течение [4–6].

По современным представлениям, ХРМО — синдром неизвестной этиологии, характеризующийся множественными рецидивирующими очагами костной деструкции, при котором из участков пораженных костей невозможно выделить инфекционный агент [7]. При гистологическом исследовании выявляются неспецифические признаки остеомиелита, при этом клеточная инфильтрация зависит от стадии заболевания. На раннем этапе (первые 6 мес) преобладают нейтрофилы, что типично для аутовоспалительных заболеваний. На следующей стадии выявляются моноциты, макрофаги, лимфоциты и плазматические клетки. Остеолиз и последующие склероз и/или фиброз определяются на поздних стадиях заболевания (через несколько лет от начала заболевания) [8].

ХРМО — заболевание преимущественно детского и подросткового возраста, девочки болеют чаще (соотношение 2:1). Средний возраст начала болезни 10 лет (от 2 до 17 по данным различных источников) [1, 7, 9, 10]. Наибольшее число случаев заболевания описано в Европе (в частности, в Скандинавии), Австралии и Северной Америке [1].

ХРМО является «диагнозом исключения». Дифференциальная диагностика проводится с инфекционным остеомиелитом, злокачественными (саркома костной ткани, метастазы, лейкоemia, лимфомы) и доброкачественными (остеоид-остеома, кисты костей, фиброз) новообразованиями, остеонекрозом и др.

Боль (часто с припухлостью в месте поражения кости) является характерным симптомом. Поражение кости в 75% случаев локализуется в метафизах [11]. Наиболее часто оно многоочаговое и симметричное, но может ограничиваться и одним очагом.

Чаще всего поражаются ключица (37% случаев) и грудина (16%), далее следуют бедренная, большеберцовая кости, таз, пяточная кость, лодыжка, позвоночник. Самой типичной локализацией болезни во всех возрастных группах является средняя треть ключицы [12].

Следует иметь в виду, что ХРМО — это системное заболевание [5]. В 80% случаев отмечаются суставные проявления. Наиболее часто в процесс вовлекаются голеностопный (33%) и коленный (9%) суставы [7, 13]. Пациенты нередко имеют сопутствующие хронические воспалительные заболевания кишечника — в частности, болезнь Крона, язвенный колит, глютенную болезнь [14]. Поражение кожи может проявиться в виде ладонно-подошвенного пустулеза, псориаза или гангренозной пиодермии. У больных с редким синдромом Маджида ХРМО закономерно сочетается с перечисленными выше кожными симптомами [15]. В одном исследовании было установлено, что у 20–50% пациентов развивается другое хроническое воспалительное заболевание [4, 13], свидетельствуя тем самым о неспецифическом повышении провоспалительного потенциала в организме больного ХРМО.

Маркеры воспаления (СОЭ, уровень С-реактивного белка — СРБ, лейкоцитоз и тромбоцитоз) обычно в норме или умеренно повышены [1]. На данный момент не известен ни один специфический биомаркер для постановки диагноза и/или оценки активности заболевания. Очень важно, что никаких аутоиммунных нарушений (в частности, аутоантител) при ХРМО не обнаружено.

Для диагностики костных поражений используют рентгенографию, компьютерную томографию (КТ), сцинтиграфию костей, магнитно-резонансную томографию (МРТ). Типичным является обнаружение при рентгенографии двух и более очагов остеолита с окружающим их склерозом и гиперостозом в области метафизов [12]. С целью выявления бессимптомных повреждений без использования рентгеновского облучения целесообразна МРТ всего тела.

Прогноз неоднозначный. Имеется тенденция к спонтанному выздоровлению после достижения пубертатного возраста, однако при отсутствии адекватного лечения сообщалось о возможности перехода ХРМО в синдром SAPHO и спондилоартропатии [8, 16]. У ряда больных наблюдаются функциональные и косметические дефекты, вызванные гиперостозом; встречаются также патологические переломы.

Этиология и патогенез заболевания во многих отношениях остаются недостаточно изученными. Выделить какой-либо инфекционный агент не удается. Применение антибактериальной терапии не оказывает достоверного эффекта на симптомы болезни. Сообщалось о положительном эффекте азитромицина у небольшой группы пациентов, что скорее вызвано не антимикробным, а противовоспалительным действием препарата [17].

Считается, что хроническое воспаление при ХРМО является результатом патологической активации врожденного иммунитета, которая характерна для всех аутовоспалительных заболеваний. Эта активация проявляется в избыточном синтезе провоспалительных цитокинов, прежде всего ИЛ1, и тем самым в создании условий для развития воспаления. Так, в сыворотке больных с установленным диагнозом ХРМО и не получавших терапию уровень ИЛ1 и фактора некроза опухоли α (ФНО α) оказался повышен, а уровень противовоспалительного цитокина ИЛ10 снижен. Моноциты больных ХРМО теряют способность вырабатывать ИЛ10 в покое и после стимуляции липополисахаридом. О важной роли ИЛ1 в патогенезе основного большинства аутовоспалительных болезней свидетельствует яркий терапевтический эффект ингибиторов данного цитокина при этих заболеваниях [18, 19].

Может считаться доказанным, что в основе перечисленных иммунных нарушений лежат мутации конкретных генов. На экспериментальной модели асептического остеомиелита у мышей установлена мутация гена *pstpip2* [20]. У человека мутации *PSTPIP2* не обнаружено, но этот ген находится в том геномном интервале, который ассоциируется со спорадическим ХРМО. При синдроме Маджида, включающем ХРМО, обнаруживается специфическая мутация гена *LPIN2*.

Не менее важны описания семейных случаев заболевания [21, 22].

Остается неясным, почему при аутовоспалительных заболеваниях могут поражаться разные органы и ткани. Наиболее вероятно, что локализацию воспаления определяют местные условия (особенности метаболизма, интенсивность микроциркуляции и др.).

Для лечения ХРМО наиболее широко применяются глюкокортикоиды и нестероидные противовоспалительные препараты [23], способные вызвать у большинства больных определенное клиническое улучшение. Имеются сообщения о выраженном терапевтическом эффекте бисфосфонатов [24].

Приводим клиническое наблюдение.

Пациентка С., 19 лет, обратилась в НИИР им. В.А. Насоновой в ноябре 2014 г. с жалобами на выраженные боли и припухлость в ключицах (больше в медиальных отделах), сильные боли в грудине и позвоночнике, умеренные — в мелких суставах кистей, плечевых, лучезапястных, тазобедренных, коленных и голеностопных суставах. Болевой синдром усиливался при физической нагрузке. Отмечались общая слабость, скованность в течение всего дня, периодически субфебрильная температура до 37,3 °С.

Заболевание началось в 15-летнем возрасте (2010) с появления боли в коленных суставах и их припухлости, затем присоединились боли в плечевых, локтевых, лучезапястных, тазобедренных и голеностопных суставах, мелких суставах кистей, гипертермия кожи над болезненными суставами. С 2011 г. страдает рецидивирующим афтозным стоматитом. Возникающие афты болезненные, множественные, средних размеров, часто сопровождаются повышением температуры до субфебрильных цифр. Лечение местное, афты проходят в течение недели. С 2013 г. ведущими жалобами являются сильные боли в обеих ключицах, грудино-ключичных сочленениях и плечевых суставах. С февраля этого года амбулаторно наблюдалась в детском отделении НИИР, где проводился широкий диагностический поиск. Рассматривался большой спектр ревматических, инфекционных и онкогематологических заболеваний и аутовоспалительных синдромов. Неоднократно осмотрена коллегиально, наиболее вероятным считался диагноз ХРМО.

В сентябре—ноябре 2013 г. обследовалась в МОНИКИ. Поставлен диагноз: синдром раздраженного кишечника со спастическим компонентом. Постинфекционный колит (после перенесенного иерсиниоза). Проводилась колоноскопия — без патологии. Данных, свидетельствующих о болезни Крона и язвенном колите, нет. Сцинтиграфия костей скелета: без отклонений от нормы. МРТ позвоночника: достоверных данных, свидетельствующих о наличии патологических изменений шейного и грудного отделов позвоночника, не получено. Картина начальных дегенеративно-дистрофических изменений пояснично-крестцового отдела (остеохондроз). При МРТ головного мозга обнаружена киста шишковидной железы.

Повторно обследовалась в МОНИКИ в феврале 2014 г.; проконсультирована гематологом, генетиком, травматологом-ортопедом. Диагноз: врожденная дисплазия соединительной ткани. Дисплазия стернального края левой ключицы. Начальные признаки остеохондроза позвоночника. Данных, свидетельствующих о заболевании крови, нет. В этом же году в марте обследовалась в ЦИТО, консультирована профессором А.А. Очкурено. Поставлен диагноз: ХРМО с поражением левой ключицы, грудины, крестцово-подвздошных сочленений, нижней трети правой бедренной кости и наружной лодыжки справа.

Проводилось целенаправленное динамическое изучение рентгенограмм грудино-ключичных сочленений. При исследовании в МОНИКИ в июле 2014 г. определяется ячеистое вздутие стернального края левой ключицы, структура костной ткани на этом уровне повышенной прозрачности, кортикальный слой не нарушен. По сравнению с февралем 2014 г. — без рентгенологической динамики. Признаков воспаления не выявлено. При КТ-исследовании отмечены признаки мелкой дегенеративной кисты грудинного конца левой ключицы (начальные признаки артроза левого грудино-ключичного сочленения).

Системного лечения не получала, периодически принимала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) с умеренным эффектом.

Анамнез жизни: ребенок от первой беременности, протекавшей без патологии. Росла и развивалась нормально. В детском возрасте часто болела ОРЗ и ангиной (2 раза в год); краснуха в 2 года. Сопутствующие заболевания: хронический тонзиллит, синдром раздраженного кишечника. Травмы: перелом в области локтевого сустава слева в 2007 г. Аллергии на какие-либо вещества и продукты не отмечено. Семейный анамнез: у матери в детском возрасте установлен диагноз ХРМО, по поводу которого ей была удалена воспаленная ключица; бабушка — неуточненное заболевание суставов; бабушка — саркоидоз легкого. У 12-летнего младшего брата в 2014 г. появились боли в периферических суставах, а в январе 2015 г. — припухлость и болезненность ключицы. В марте 2015 г. в ЦИТО у него диагностирован ХРМО с типичными рентгенологическими изменениями медиального отдела ключицы.

При осмотре пациентки: рост 160 см, масса тела 64 кг, телосложение нормостеническое, кожные покровы и слизистые оболочки нормального цвета, чистые, достаточной влажности. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Гипотрофии мышц нет. Деформация грудино-ключичных сочленений (больше слева), болезненность этих сочленений, грудины, пястно-фаланговых, тазобедренных, голеностопных, плечевых и лучезапястных суставов.

В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Артериальное давление 110/60 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень пальпируется по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон.

Анализ крови: Hb 135 г/л, эр. $4,76 \cdot 10^{12}/л$; лейкоц. $6,7 \cdot 10^9/л$, нейтр.: п. 2%, с. 56%; э. 2%, лимф. 35%, мон. 5%, тр. $225 \cdot 10^9/л$, СОЭ по Вестергергену 16 мм/ч.

Биохимическое исследование крови без отклонения от нормы: глюкоза 4,56 ммоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) 31,7 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) 27,8 Ед/л, креатинин 60,2 мкмоль/л, мочевина 4,35 ммоль/л, мочевая кислота 299,9 мкмоль/л, общий белок 75,0 г/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) 95,9 Ед/л, альбумин 56,2, α 1-глобулины 3,5%, α 2-глобулины 7,1%, β -глобулины 13,5%, γ -глобулины 19,7%. Общий анализ мочи без патологии.

Иммунологический анализ крови нормальный: СРБ 1,5 мг/л, IgG 18,7, IgA 2,1, IgM 2,3, ревматический фактор (РФ) 9,5 Ед/л, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) 0,1 Ед/мл, анти-Ro/SS-A 0,1 Ед/мл, анти-La/SS-B 0,1 Ед/мл. HLA-B27 не обнаружен.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) плечевых суставов — мелкая эрозия суставной поверхности ключицы грудино-ключичного сустава справа, слева — заострение суставной поверхности ключицы.

УЗИ коленных суставов: формирующееся заострение мыщелков большеберцовых костей. Небольшие дегенеративные изменения тела медиального мениска. Небольшой отек и утолщение гусиной сумки. В левом коленном суставе — признаки теносиновита полуперепончатой мышцы (небольшая). В левом коленном суставе киста Бейкера (полусформированная).

Денситометрия поясничного отдела позвоночника: минеральная плотность кости — в пределах возрастной нормы.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) грудино-ключичных сочленений: картина эрозивного артрита грудино-ключичных сочленений, больше слева, начальные признаки формирования артроза. МРТ крестцово-подвздошных суставов: признаки активного симфизита.

Консультирована офтальмологом и стоматологом: в настоящее время патологических изменений нет.

Лечение: парацетамол по 500 мг 3 раза в сутки, метилпреднизолон 250 мг в сочетании с 5000 ЕД гепарина (3 внутривенных введения), ибупрофен 400 мг 2 раза в сутки, урсодез 250 мг на ночь (в связи с периодическим небольшим увеличением уровней трансаминаз при приеме НПВП в прошлом).

При проведении пульс-терапии метилпреднизолоном пациентка улучшения состояния не отмечала. В то же время на фоне приема противовоспалительной терапии (парацетамол, ибупрофен) — выраженная положительная динамика: купировалась припухлость ключиц, уменьшился болевой синдром.

При выписке рекомендовано:

- прием НПВП (ибупрофен по 400 мг 2 раза в сутки, совместно с урсодезом либо урсосаном 250 мг на ночь);
- контроль биохимических анализов (АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтранспептидаза, ЩФ). При повышении уровней АЛТ, АСТ в 2 раза и более — временная отмена НПВП. После нормализации лабораторных показателей — возобновление приема препарата;
- плаквенил 0,2 г в день длительно;
- препараты группы бисфосфонатов (фосамакс 70 мг/нед) в сочетании с препаратами кальция (1000 мг/сут) и витамином D₃ (600 Ед/сут).

Обсуждение

Диагностика основного заболевания у данной пациентки представляется весьма сложной. Дебют болезни с начавшегося в детском возрасте полиартрита с отчетливым болевым синдромом и длительной скованностью, остаточные явления в виде полуспавающей кисты Бейкера, наличие хронического эрозивного артрита, симфизит, отсутствие признаков остеомиелита по данным рентгенографии, КТ и МРТ, серонегативность по РФ и АЦЦП обосновывают диагноз ювенильного идиопатического артрита (ЮИА). В то же время следует иметь в виду, что в 2013 г. больной на основании такого же современного инструментального обследования в ЦИТО был поставлен диагноз ХРМО, а это заболевание, как уже указывалось, может подвергаться полному обратному развитию без каких-либо остаточных явлений. Начальные признаки артроза коленных и грудино-ключичных суставов у 19-летней девушки могут быть следствием излеченного ХРМО. У матери пациентки в детстве также был диагностирован ХРМО, по поводу которого ее даже оперировали и при-

знаки которого в настоящее время не определяются. Чрезвычайно важно, что этот же диагноз установлен и у 12-летнего брата больной. Выраженное поражение ключиц, являющееся наиболее характерным симптомом ХРМО, отмечалось у каждого из них. Среди болезней у кровных родственников фигурируют хронические воспалительные заболевания — неутонченный полиартрит и саркоидоз. Последний представляет собой образец хронического гранулематозного воспалительного процесса, в патогенезе которого определенное значение также придается аутовоспалению [18].

Обобщая эти данные, приходится признать, что у нашей пациентки имела место комбинация признаков ЮИА и ХРМО, в связи с чем возникает вопрос об их не только клинической, но и патогенетической близости, а следовательно, о возможности сочетанных форм этих заболеваний. За последние годы появились достаточно убедительные свидетельства аутовоспалительной природы системного ЮИА с преобладанием в его патогенезе нарушений врожденной иммунной системы [25]. Анализ заболевания нашей пациентки позволяет с достаточным основанием предположить, что по крайней мере у части больных несистемным ЮИА в основе болезни также лежат аутовоспалительные механизмы. Дополнительным аргументом в пользу этого предположения является отсутствие у больной каких-либо иммунологических отклонений от нормы. Нужно отметить и наличие рецидивирующего афтозного стоматита, типичного для синдрома Бехчета, в механизмах развития которого также допускается участие аутовоспалительных реакций. Кроме того, афтозный стоматит является характерным симптомом еще одного известного аутовоспалительного синдрома — PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis) [26].

Таким образом, ХРМО и ЮИА у части больных могут оказываться клиническим отражением тождественной патологии, являясь тем самым «перекрестными синдромами» единого аутовоспалительного заболевания. Поэтому при атипичном течении ЮИА без признаков аутоиммунных нарушений при дифференциальной диагностике следует иметь в виду и ХРМО.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stern SM, Ferguson PJ. Autoinflammatory bone diseases. *Rheum Dis Clin N Am*. 2013;39:735–49. doi: 10.1016/j.rdc.2013.05.002
2. Giedion A, Holthuisen W, Masel LF, et al. Subacute and chronic «symmetrical» osteomyelitis. *Ann Radiol (Paris)*. 1972;15:329–42.
3. Probst FP, Bjorksten B, Gustavson KH. Radiological aspect of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Ann Radiol (Paris)*. 1978;21:115–25.
4. Jansson A, Renner ED, Ramer J, et al. Classification of non-bacterial osteitis: retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:154–60. doi: 10.1093/rheumatology/kel190
5. Girschick HJ, Raab P, Surbaum S, et al. Chronic non-bacterial osteomyelitis in children. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:279–85. doi: 10.1136/ard.2004.023838
6. Gikas PD, Islam L, Aston W, et al. Nonbacterial osteitis: a clinical, histopathological, and imaging study with a proposal

- for protocol-based management of patients with this diagnosis. *J Orthop Sci.* 2009;14:505–16. doi: 10.1007/s00776-009-1381-4
7. Кузьмина НН, Салугина СО, Федоров ЕС. Аутовоспалительные заболевания и симптомы у детей: Учебно-методическое пособие. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. С. 70–6 [Kuz'mina NN, Salugina SO, Fedorov ES. *Autovospalitel'nye zabolevaniya i simptomy u detei: Uchebno-metodicheskoe posobie* [Autoinflammatory diseases and symptoms in children: Teaching manual]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. P. 70–6].
8. Hedrich CM, Hofmann SR, Pablik J, et al. Autoinflammatory bone disorders with special focus on chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Pediatr Rheumatol Online J.* 2013;11:47–9. doi: 10.1186/1546-0096-11-47
9. Hedrich CM, Hahn G, Girschick HJ, Morbach H. A clinical and pathomechanistic profile of chronic nonbacterial osteomyelitis/chronic recurrent multifocal osteomyelitis and challenges facing the field. *Expert Rev Clin Immunol.* 2013;9(9):845–54. doi: 10.1586/1744666X.2013.824670
10. Khan MA, Osborne NJ, Anaspure R, et al. Clavicular swelling - classic presentation of chronic non-bacterial osteomyelitis. *Arch Dis Child.* 2012;98:238. doi: 10.1136/archdischild-2012-303187
11. Mandell GA, Contreras SJ, Conard K, et al. Bone scintigraphy in the detection of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Nucl Med.* 1998;39:1778–83.
12. Khanna G, Sato TS, Ferguson P. Imaging of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Radiographics.* 2009;29:1159–77. doi: 10.1148/rg.294085244
13. Borzutzky A, Stern S, Reiff A, et al. Pediatric chronic nonbacterial osteomyelitis. *Pediatrics.* 2012;130:1190–7. doi: 10.1542/peds.2011-3788
14. Morbach H, Dick A, Beck C, et al. Association of chronic non-bacterial osteomyelitis with Crohn's disease but not with CARD15 gene variants. *Rheumatol Int.* 2010;30:617–21. doi: 10.1007/s00296-009-1029-x
15. De Sanctis S, Nozzi M, Del Torto M, et al. Autoinflammatory syndromes: diagnosis and management. *Ital J Pediatr.* 2010;36:57. doi: 10.1186/1824-7288-36-57
16. Vittecoq O, Said LA, Michot C, et al. Evolution of chronic recurrent multifocal osteitis toward spondylarthropathy over the long term. *Arthritis Rheum.* 2000;43:109–19. doi: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<109::AID-ANR14>3.0.CO;2-3
17. Schilling F, Wagner AD. Azithromycin: an anti-inflammatory effect in chronic recurrent multifocal osteomyelitis? A preliminary report. *Z Rheumatol.* 2000;59:352–3. doi: 10.1007/s003930070059
18. Ozen S, Bilginer Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:135–47. doi: 10.1038/nrrheum.2013.174
19. Hofmann SR, Schwarz T, Moller JC, et al. Chronic non-bacterial osteomyelitis is associated with impaired Sp1 signaling, reduced IL10 promoter phosphorylation, and reduced myeloid IL-10 expression. *Clin Immunol.* 2011;141:317–27. doi: 10.1016/j.jclim.2011.08.012
20. Ferguson PJ, Bing X, Vasef MA, et al. A missense mutation in *pstpip2* is associated with the murine autoinflammatory disorder chronic multifocal osteomyelitis. *Bone.* 2006;38:41–7. doi: 10.1016/j.bone.2005.07.009
21. Majeed H, Kalaawi M, Mohanty D, et al. Congenital dyserythropoietic anemia and chronic recurrent multifocal osteomyelitis in three related children and the association with Sweet syndrome in two siblings. *J Pediatr.* 1989;115:730–4. doi: 10.1016/S0022-3476(89)80650-X
22. Majeed HA, Al-Tarawna M, El-Shanti H, et al. The syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia. Report of a new family and a review. *Eur J Pediatr.* 2001;160:705–10. doi: 10.1007/s004310100799
23. Gattorno M, Federici S, Pelagatti MA, et al. Diagnosis and management of autoinflammatory diseases in childhood. *J Clin Immunol.* 2008;28:73–83. doi: 10.1007/s10875-008-9178-3
24. Miettinen PM, Wei X, Kaura D, et al. Dramatic pain relief and resolution of bone inflammation following pamidronate in 9 pediatric patients with persistent chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Pediatr Rheumatol Online J.* 2009;7:2. doi: 10.1186/1546-0096-7-2
25. Vastert SJ, Kuis W, Grom AA. Systemic JIA: New developments in the understanding of the pathophysiology and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23:655–64. doi: 10.1016/j.berh.2009.08.003
26. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, et al. Oral aphthous-like lesions, PFAPA syndrome: a review. *J Oral Pathol Med.* 2008;37:319–23. doi: 10.1111/j.1600-0714.2008.00634.x