

Otrzymano:
14.09.2018
Zaakceptowano:
12.02.2019
Opublikowano:
28.06.2019

Zespół nakładania młodzieńczej spondyloartropatii oraz przewlekłego wielogniskowego zapalenia kości i szpiku u 16-letniej pacjentki. Opis przypadku i przegląd literatury

Juvenile spondyloarthritis and chronic recurrent multifocal osteomyelitis overlap syndrome in a 16-year-old adolescent.
A case report and literature review

Michał Znajdek¹, Agnieszka Gazda², Piotr Gietka², Marta Wyszomłek³,
Iwona Sudół-Szopińska^{1,4}

¹ Zakład Radiologii, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji, Warszawa, Polska

² Klinika i Poliklinika Reumatologii Wieku Rozwojowego, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji, Warszawa, Polska

³ Klinika i Poliklinika Reumatologii, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji, Warszawa, Polska

⁴ Zakład Diagnostyki Obrazowej, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Michał Znajdek, Zakład Radiologii, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa; e-mail: majkelzj@gmail.com

DOI: 10.15557/JoU.2019.0022

Abstract

The authors present a very rare case of juvenile spondyloarthritis and chronic recurrent multifocal osteomyelitis overlap syndrome in a 16-year-old girl and discuss diagnostic difficulties associated with this case. Juvenile spondyloarthropathies are a type of rheumatic diseases characterized by non-symmetrical peripheral arthritis and enthesitis as well as by spondylitis. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis is a rare, possibly autoimmune disease found primarily in children and adolescents. The disease is characterized by bone marrow inflammation and the presence of lytic and sclerotic lesions. Diagnostic imaging plays a key role in the identification of both diseases. The primary modality is X-ray; however, currently, magnetic resonance imaging and ultrasound are increasingly important. A correct early diagnosis allows one to start appropriate treatment to reduce the consequences of these diseases.

Słowa kluczowe

młodzieńcze spondyloartropatie, CRMO, badanie ultrasonograficzne, rezonans magnetyczny, radiogramy

Keywords

juvenile spondyloarthropathies, CRMO, ultrasound, magnetic resonance imaging, radiographs

Opis przypadku

Szesnastoletnia pacjentka z zespołem nakładania młodzieńczej spondyloartropatii i przewlekłego wielogniskowego nawracającego zapalenia kości i szpiku (*chronic recurrent multifocal osteomyelitis*, CRMO) została przyjęta do naszego ośrodka w celu przeprowadzenia

badań kontrolnych. Była hospitalizowana w Klinice już kilkakrotnie.

U chorej w wywiadzie od 2011 roku występowały bóle stawów i pleców oraz ból przy chodzeniu w okolicy lewego pośladka i lewego uda. W badaniu przedmiotowym stwierdzono nieprawidłowy chód z oszczędzaniem

lewej kończyny dolnej oraz cechy zapalenia stawów obwodowych. W badaniu ultrasonograficznym potwierdzono zapalenie stawów obwodowych, w tym stawu skokowego lewego (Ryc. 1), kolanowego lewego, śródstopno-paliczkowego I stopy lewej oraz stawu mostkowo-obojczykowego prawego. W badaniu RTG kręgosłupa stwierdzono rotoskoliozę odcinka piersiowego i lędźwiowego. W badaniach laboratoryjnych wykazano miernie podwyższone wskaźniki procesu zapalnego oraz obecny antygen HLA-B27.

W grudniu 2012 roku w badaniu MR całego ciała uwidoczono obrzęk szpiku trzonów kręgów C7, Th5 i Th6, uszkodzenie blaszek granicznych i obniżenie wysokości trzonu Th6, obrzęk szpiku w okolicy stawu mostkowo-obojczykowego prawego, w lewym stawie krzyżowo-biodrowym, w trzonach obu kości biodrowych, w kości łódkowatej prawej (Ryc. 2) z towarzyszącym obrzękiem tkanek miękkich oraz kostki bocznej strzałki lewej.

W badaniu RTG klatki piersiowej z odchyłen stwierdzono: zrosty przeponowo-opłucnowe lewej kopuły przepony, znaczne prawoboczne skrzywienie kręgosłupa piersiowego, nierówne zarysy oraz podchrzęstną sklerotyzację brzegu końca mostkowego obojczyka prawego (ryc. 3). W RTG stawów krzyżowo-biodrowych wykazano zapalenie obustronne II stopnia.

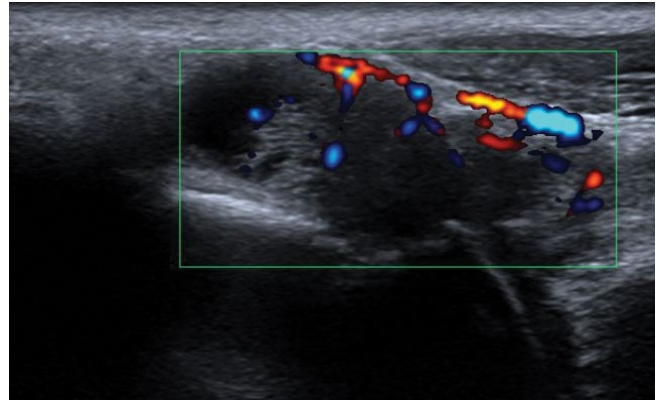
Ustalono wówczas rozpoznanie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) z zapaleniem przyczepów ścięgnistych (*enthesitis-related arthritis*, ERA; MIZS-ERA), tj. jednej z postaci MIZS, należącej jednocześnie do młodzieńczych spondyloartropatii (tj. chorób, w których zapaleniu stawów obwodowych towarzyszy zapalenie kręgosłupa).

Zastosowano leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i sulfasalazyną (listopad–grudzień 2012 roku), uzyskując zmniejszenie dolegliwości bólowych. Jednak z powodu niezgłaszania się rodziców z dzieckiem na wizyty kolejne etapy leczenia były przerywane. Dodatkowo ze względu na pozytywny odczyn tuberkulinowy dziewczynka była hospitalizowana trzykrotnie (w 2012, 2013 i 2016 roku) w centrum leczenia chorób płuc i gruźlicy. Rozpoznano gruźlicę latentną.

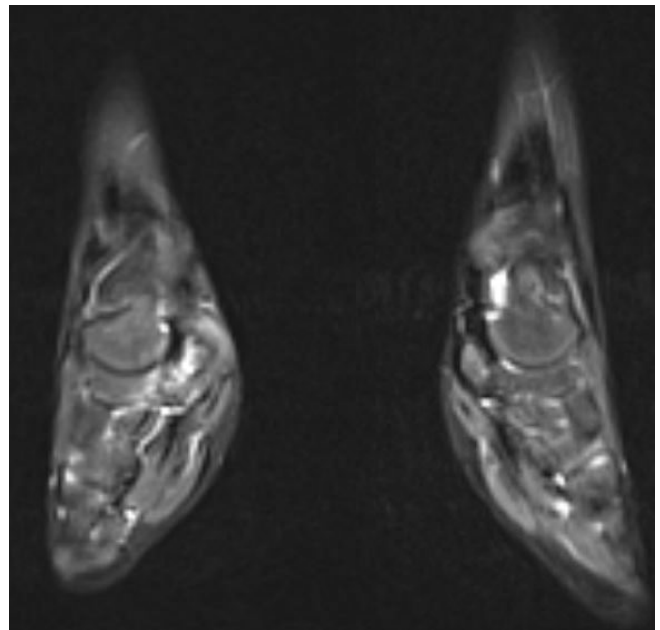
W dalszym przebiegu choroby (2013–2015) u dziewczynki występowały okresy aktywnego zapalenia stawów obwodowych, zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych i kręgosłupa.

W kolejnych badaniach MR (2015, 2016) stwierdzono istotną progresję zmian – złamania trzonów kręgowych, obrzęk szpiku w wielu dodatkowych lokalizacjach: trzonu kości biodrowej prawej, panewki prawego stawu biodrowego, kości łonowej prawej, szyjki i krętarza większego kości udowej lewej, głowy strzałki prawej, pierwszej kości śródstopia prawego, masywny obrzęk szpiku w obrębie obu stawów krzyżowo-biodrowych (Ryc. 4) oraz obrzęk tkanek miękkich na wysokości zajętych stawów.

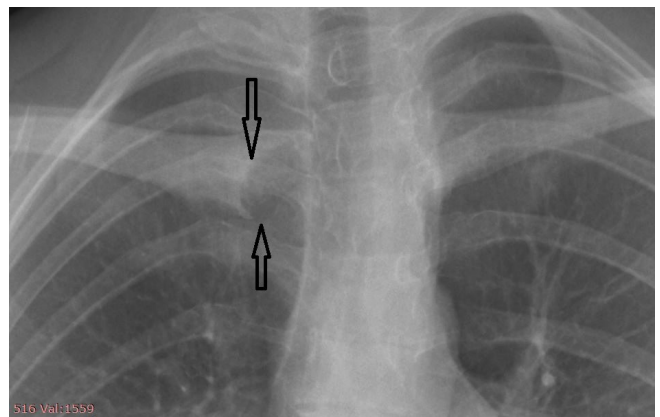
Na podstawie obrazu MR rozpoznano CRMO (*chronic recurrent multifocal osteomyelitis*) towarzyszące MIZS, czyli tzw. zespół nakładania.



Ryc. 1. Tworząca się nadżerka wypełniona przerośniętą błoną maziową z jej wzmożonym unaczynieniem i wysiękiem w badaniu USG



Ryc. 2. Obrzęk szpiku kostnego kości łódkowatej prawej w badaniu MR całego ciała, wysoki sygnał po stronie lewej odpowiada uchwyconym naczyniom



Ryc. 3. Ubytki kostne, nierówne zarysy otoczone rąbkami sklerotycznym w obrębie środkowo-dolnej części końca mostkowego prawego obojczyka

W badaniu USG stopy prawej z odchylen występowaly: w stawie śródstopno-paliczkowym I pogrubiała, intensywnie unaczyniona błona maziowa, na przyśrodkowej powierzchni głowy pierwszej kości śródstopia duża nadżerka wypełniona unaczynioną błoną maziową (Ryc. 5), pod głową piątej kości śródstopia niewielki wysięk, pogrubiała błona maziowa kaletki (*submetatarsal bursitis*). W badaniu USG stawu kolanowego lewego stwierdzono wysięk w jamie stawu.

Zastosowano leczenie skojarzone Metex + adalimumab i uzyskano wyciszenie objawów klinicznych oraz normalizację wskaźników zapalnych.

Od kwietnia 2017 roku rodzice ponownie nie zgłaszali się z dzieckiem do Kliniki, przerwali leczenie.

We wrześniu 2017 roku dziewczynkę przyjęto ponownie do Kliniki z powodu nawrotu dolegliwości bólowych, głównie kończyny dolnej lewej. W badaniach obrazowych stwierdzono dalszą istotną progresję zmian, m.in. w RTG kręgosłupa szyjnego wielopoziomowe złamania trzonów oraz syndesmofity na poziomie kręgosłupa lędźwiowego (Ryc. 6).

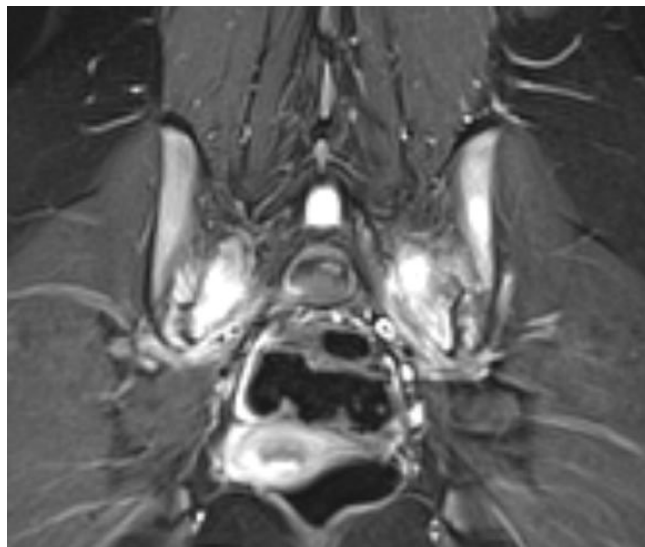
Omówienie

Młdzieńcze spondyloartropatie oraz CRMO należą do rzadkich chorób wieku dziecięcego i niejednokrotnie ich rozpoznanie nastęrcza wiele problemów. W pracy opisano przypadek jeszcze rzadszej jednostki – tzw. zespołu nakładania, czyli współwystępowania młodzieńczej spondyloartropatii i CRMO – i przedstawiono dramatyczny przebieg tej choroby, głównie z powodu niesubordynacji rodziców chorego dziecka i niestosowania się do zaleceń lekarskich.

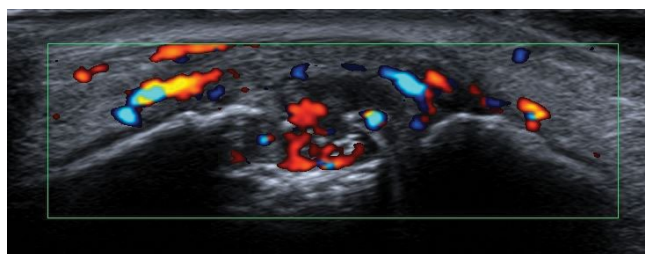
Młdzieńcze spondyloartropatie (MSPA) według ILAR (International League of Associations for Rheumatology) są jedną z postaci MIZS – zwaną ERA (*enthesitis-related arthritis* – zapalenie stawów towarzyszące zapaleniu przyczepów ścięgniastych)⁽¹⁻³⁾. Natomiast ESSG (European Spondyloarthropathy Study Group) traktuje MSPA jako oddzielną grupę chorób z podziałem na kilka jednostek, jak u chorych dorosłych. W naszej klinice przyjęta jest definicja choroby według ILAR.

Zapalenie stawów towarzyszące zapaleniu przyczepów ścięgniastych stanowi około 5–10% wszystkich postaci MIZS. Kryterium rozpoznania tej postaci jest obecność zapalenia stawów i przyczepów ścięgien albo zapalenie stawów lub zapalenie przyczepów ścięgien oraz obecność co najmniej dwóch poniższych kryteriów:

- bolesność stawów krzyżowo-biodrowych lub zapalny ból krzyża;
- obecność antygeny HLA-B27;
- wywiad rodzinny wskazujący na co najmniej jednego krewnego I lub II stopnia z chorobą związaną z obecnością antygeny HLA-B27;
- przednie zapalenie błony naczyniowej oka: wystąpienie zapalenia stawów u chłopca po ukończeniu 8. roku życia.



Ryc. 4. Obrzęk szpiku kostnego w obrębie obu stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MR całego ciała



Ryc. 5. Na przyśrodkowej powierzchni głowy pierwszej kości śródstopia duża nadżerka wypełniona unaczynioną błoną maziową



Ryc. 6. Wielopoziomowe złamania trzonów kręgowych w obrębie kręgosłupa szyjnego

Ponadto warunkiem koniecznym do postawienia diagnozy jest wykluczenie łuszczycy u chorego lub krewnego I lub II stopnia, a także obecność układowego zapalenia stawów.

Najczęstsze objawy to zapalenie przyczepów ścięgniowych oraz kliniczne cechy zapalenia stawów typu oligo- i polyarthritis z przewagą stawów kończyn dolnych (najczęściej staw kolanowy, biodrowy, skokowy, śródstopno-paliczkowy i międzypaliczkowy palucha)⁽⁴⁻⁶⁾. U około 30–40% dzieci choroba postępuje, dochodzi do zajęcia stawów kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych, które, inaczej niż u dorosłych, zazwyczaj nie są objęte procesem zapalnym w początkowym etapie choroby (*spondylitis, sacroiliitis*)⁽⁶⁻⁸⁾. Przedstawiony przez nas przypadek ilustruje mnogość zajętych stawów przez tę chorobę i jej znaczną progresję.

Podstawową metodą diagnostyki ERA (MSPA) są zdjęcia radiograficzne^(7,9,10) stawów obwodowych i kręgosłupa. Ograniczeniem radiogramów jest wykrywanie jedynie zaawansowanych zmian zapalnych i destrukcyjnych. Wczesne etapy choroby są rozpoznawane w badaniu MR i USG.

Radiogramy

Zmiany zapalne w stawach krzyżowo-biodrowych (*sacroiliitis*) w początkowym etapie mogą być jednostronne. Oceny zaawansowania dokonuje się identycznie jak u osób dorosłych na podstawie kryteriów nowojorskich (Tab. 1)^(8,7,11). Zejściowym etapem choroby jest zrośnięcie kości biodrowej i krzyżowej (tj. ankyloza), co jednak jest wyjątkowo rzadko obserwowane u dzieci.

Ponadto na radiogramach są widoczne zmiany entezopacyjne (skostnienia oraz nadżerki w kostnej części entezy) i zmiany w stawach obwodowych (pod postacią poszerzenia cienia tkanek miękkich, osteoporozy, torbieli i rzadziej nadżerek). W kręgosłupie u dzieci, inaczej niż u pacjentów dorosłych, nie dochodzi do zeszywnienia kręgów – objawu „kija bambusowego”. Kwadratowanie trzonów oraz syndesmofity, które stwierdzono u naszej chorej, widoczne są dopiero po wielu latach choroby⁽⁸⁾. Charakterystyczne, choć bardzo rzadko stwierdzane, są destrukcje trzonów z odbudową kostną, najczęściej w obrębie odcinka szyjnego kręgosłupa. Opisujemy to w omawianym przypadku.

Badanie ultrasonograficzne

Ocenie podlegają stawy obwodowe, kaletki, ścięgna i ich pochewki oraz entezy^(10,12). W początkowym stadium

choroby widoczne jest pogrubienie błony maziowej, a następnie jej wzmoczone unaczynienie i wysięk. Kolejnymi zmianami są geody i nadżerki powierzchni stawowych kości oraz uszkodzenie chrząstki szklistej, często rozpoczynające się od wzmocnienia jej echogeniczności, co prawdopodobnie świadczy o jej zaburzeniach biochemicznych. Prawidłową odpowiedzią na leczenie jest zanik wzmoczonego unaczynienia błony maziowej i brak progresji choroby, brak cech destrukcji.

Zmiany zapalne w entezach widoczne są jako ich pogrubienie i obniżenie echogeniczności, zaburzenie włókienkowej echostruktury, często wzmoczone unaczynienie oraz zmiany w kostnej części entezy (nierówności, nadżerki, geody)⁽¹³⁾.

Rezonans magnetyczny

Poza zmianami widocznymi w badaniu USG MR umożliwia również ocenę obrzęku szpiku kostnego (najwcześniejszy objaw zapalenia), kręgosłupa i rdzenia kręgowego, chrząstki stawowej w pełnym zakresie oraz stanu aktywności zapalnie zmienionej błony maziowej i tkanki kostnej podchrzęstnej po podaniu środka kontrastowego^(10,14). W ocenie zmian zapalnych i destrukcyjnych w przebiegu MSPA i MIZS rezonans magnetyczny jest uznawany za badanie bardziej czułe niż badanie fizykalne, USG i RTG^(2,15).

CRMO

Przewlekłe nawracające wielogniskowe zapalenie kości i szpiku (*chronic recurrent multifocal osteomyelitis, CRMO*) jest rzadko spotykanym schorzeniem z grupy chorób zapalnych kości, o prawdopodobnym podłożu autoimmunologicznym, występującym głównie u dzieci i młodych dorosłych, z przewagą występowania u płci żeńskiej. Charakterystyczne są zlokalizowane bóle kostno-stawowe, często bóle nocne, obrzęki stawów oraz bolesność uciskowa. Mogą występować ogólne objawy zapalne, takie jak gorączka, osłabienie, utrata masy ciała, oraz laboratoryjne: nieznacznie podwyższone OB, CRP, leukocytoza oraz obecność cytokiny TNF- α . Przebieg choroby częściej jest nawrotowy z okresami zaostrzenia i remisji, rzadziej przewlekły⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. Najczęstsza lokalizacja zmian to nasady i przynasady kości długich (kość udowa, piszczelowa, strzałkowa), obojczyk, ściana klatki piersiowej, trzony kręgów, żuchwa, kości miednicy. Ogniska zapalne mogą być pojedyncze lub mnogie, zmiany często wykazują symetrię. Choroba zaczyna się od zapalenia szpiku kostnego, co jest

Tab. 1. Kryteria nowojorskie wykorzystywane w diagnostyce *sacroiliitis*

Stopień 0	Brak zmian (stawy krzyżowo-biodrowe prawidłowe)
Stopień 1	Podjęzrenie zmian (zatarte zarysy szpar stawowych)
Stopień 2	Zmiany minimalne (pojedyncze nadżerki i przystawowa sklerotyzacja)
Stopień 3	Zmiany zaawansowane (wyraźna przystawowa sklerotyzacja, liczne nadżerki z poszerzeniem szpary stawowej, możliwa częściowa ankyloza)
Stopień 4	Całkowita ankyloza

dobrze widoczne w badaniu MR, zanim jeszcze dojdzie do powstania zmian litycznych i sklerotycznych, które można będzie obserwować na radiogramach^(20–23). U około 25% pacjentów występują zmiany skórne: krostkowica dłoni i stóp, uogólniona krostkowica, łuszczyca i trądzik^(24,25).

Obecnie obowiązują bristolskie kryteria rozpoznania, z 2016 roku⁽²⁶⁾:

1. obecność typowych objawów klinicznych (ból kostne ± zlokalizowany obrzęk, bez objawów miejscowych lub ogólnych zapaleń czy infekcji);
2. typowe zmiany w badaniach obrazowych: RTG (zmiany lityczne, sklerotyczne, wytwórcze), MR (obrzęk szpiku ± ogniska lityczne, reakcja okostnowa).

Przy spełnieniu warunków:

1. zmiany w więcej niż jednej kości (lub pojedyncza zmiana w obojczyku), miernie podwyższone CRP (<30 g/l);
2. jeżeli zmiana jednoogniskowa (o lokalizacji innej niż obojczyk) lub CRP >30 g/l, ukazanie w biopsji kości zmian zapalnych (komórki plazmatyczne, osteoklasty, włóknienie, sklerotyzacja) przy negatywnym wyniku badania bakteriologicznego u pacjenta niepoddawanego aktualnie terapii antybiotykowej.

U naszej chorej rozpoznanie ustalono w badaniu MR na podstawie obecności mnogich obszarów obrzęku szpiku, ognisk litycznych oraz zmian sklerotycznych w charakterystycznych dla obu jednostek chorobowych lokalizacjach, które korelowały z objawami klinicznymi: bólami kostnowymi oraz obrzękami. Ponadto badania laboratoryjne wykazały miernie wzmożony poziom CRP oraz obecność antygeny HLA-B27.

Omawiany przypadek dowodzi, że w różnicowaniu MSpA należy nie tylko uwzględnić CRMO, na co wskazywali m.in. Robertson i wsp.⁽²⁷⁾, lecz także pamiętać o możliwości ich współistnienia. Przedstawiony przez nas przypadek 16-letniej dziewczynki z zespołem nakładania,

rozpoznanym z kilkuletnim opóźnieniem, nie jest odosobniony i w piśmiennictwie znajdujemy przypadki, w których obie jednostki nie zostały rozpoznane jednocześnie^(28–31). W opisywanych w literaturze przypadkach pierwotnie rozpoznawano jednak CRMO, a następnie MIZS^(28–32), podczas gdy nasz przypadek jest pierwszym, w którym pierwotnie stwierdzono MIZS.

U naszej chorej prawie 4-letnie opóźnienie diagnozy zespołu nakładania spowodowane było niespecyficznym obrazem klinicznym i radiologicznym, koniecznością wykluczenia innych chorób, jak również brakiem ścisłego monitorowania choroby i przerywaniem leczenia, co doprowadziło do złamań kręgosłupa.

Podsumowanie

Diagnostyka zapaleń reumatycznych stawów u dzieci jednokrotnie jest trudna, a fakt nakładania się jednostek (*overlapping syndromes*) komplikuje sytuację. Konieczna jest ścisła współpraca klinicystów i radiologów, jednak i wówczas nierzadko dochodzi do opóźnienia rozpoznania, z uwagi na brak jednoznacznych objawów, konieczność wykluczania kolejno innych artropatii i poszerzania diagnostyki o kolejne badania. Skutkuje to wyjściowo brakiem optymalnego leczenia i późnym zastosowaniem prawidłowej terapii, co prowadzi do progresji choroby. Brak poprawy stanu pacjenta może także zniechęcać rodziców do kontynuowania leczenia, tak jak w przedstawionym przypadku. Trudności te prowadzą do progresji choroby oraz dużego zaawansowania zmian.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść niniejszej publikacji oraz rościć sobie do niej prawo.

Piśmiennictwo

1. Tse SM, Laxer RM: Juvenile spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 374–379.
2. Tse SM, Laxer RM: New advances in juvenile spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8: 269–279.
3. Flatø B, Aasland A, Vinje O, Førre O: Outcome and predictive factors in juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 366–375.
4. Rutkowska-Sak L (ed.): Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – nie tylko nowości. Termedia Wydawnictwa Lekarskie, Poznań 2014: 57–99.
5. Ravelli A, Martini A: Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007; 369: 767–778.
6. Tugal-Tutkun I, Quartier P, Bodaghi B: Disease of the year: juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis – classification and diagnostic approach. *Ocul Immunol Inflamm* 2014; 22: 56–63.
7. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R *et al.*: The Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) handbook: A guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (Suppl. 2): ii1–ii44.
8. Sudół-Szopińska I, Urbanik A: Diagnostic imaging of sacroiliac joints and the spine in the course of spondyloarthropathies. *Pol J Radiol* 2013; 78: 43–49.
9. Schueller-Weidekamm C, Mascarenhas V, Sudół-Szopińska I, Boutry N, Plagou A, Klauser A *et al.*: Imaging and interpretation of axial spondyloarthritis: The radiologist's perspective – consensus of the Arthritis Subcommittee of the ESSR. *Semin Musculoskelet Radiol* 2014; 18: 265–279.
10. Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, Aegerter P, van der Heijde D, D'Agostino MA *et al.*: European League Against Rheumatism (EULAR): EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1327–1339.
11. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J *et al.*: The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): Validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 777–783.
12. Plagou A, Teh J, Grainger AJ, Schueller-Weidekamm C, Sudół-Szopińska I, Rennie W *et al.*: Recommendations of the ESSR Arthritis Subcommittee on Ultrasonography in Inflammatory Joint Disease. *Semin Musculoskelet Radiol* 2016; 20: 496–506.
13. Sudół-Szopińska I, Kwiatkowska B, Prochorec-Sobieszek M, Pracoń G, Walentowska-Janowicz M, Maśliński W: Enthesopathies and enthesitis. Part 2: Imaging studies. *J Ultrason* 2015; 15: 196–207.

14. Sudol-Szopińska I, Jurik AG, Eshed I, Lennart J, Grainger A, Østergaard M *et al.*: Recommendations of the ESSR arthritis subcommittee for the use of magnetic resonance imaging in musculoskeletal rheumatic diseases. *Semin Musculoskelet Radiol* 2015; 19: 396–411.
15. Colebatch-Bourn AN, Edwards CJ, Collado P, D'Agostino MA, Hemke R, Jousse-Joulin S *et al.*: EULAR-PreS points to consider for the use of imaging in the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1946–1957.
16. Chun CS: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis of the spine and mandible: Case report and review of the literature. *Pediatrics* 2004; 113: e380–e384.
17. Huber AM, Lam PY, Duffy CM, Yeung RS, Ditchfield M, Laxer D *et al.*: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: Clinical outcomes after more than five years of follow-up. *J Pediatr* 2002; 141: 198–203.
18. Catalano-Pons C, Comte A, Wipff J, Quartier P, Faye A, Gendrel D *et al.*: Clinical outcome in children with chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1397–1399.
19. Schilling F, Kessler S: [Chronic recurrent multifocal osteomyelitis – review]. *Klin Pediatr* 2001; 213: 271–276.
20. Jurik AG: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Semin Musculoskelet Radiol* 2004; 8: 243–253.
21. Khanna G, Sato TS, Ferguson P: Imaging of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Radiographics* 2009; 29: 1159–1177.
22. Schultz C, Holterhus PM, Seidel A, Jonas S, Barthel M, Kruse K *et al.*: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 1008–1013.
23. Girschick HJ, Raab P, Surbaum S, Trusen A, Kirschner S, Schneider P *et al.*: Chronic non-bacterial osteomyelitis in children. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 279–285.
24. Tlougan BE, Podjasek JO, O'Haver J, Cordova KB, Nguyen XH, Tee R *et al.*: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) and synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome with associated neutrophilic dermatoses: A report of seven cases and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 497–505.
25. Ferguson PJ, Sandu M: Current understanding of the pathogenesis and management of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14: 130–141.
26. Roderick M, Shah R, Rogers V, Finn A, Ramanan AV: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) – advancing the diagnosis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016; 30: 14: 47.
27. Robertson LP, Hickling P: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis is a differential diagnosis of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 828–831.
28. Tsitsami E, Dermentzoglou V, Moschovi M, Chrousos GP: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis with concomitant features of juvenile idiopathic arthritis. *Case Rep Rheumatol* 2011; 2011: 210795.
29. Girschick HJ, Raab P, Surbaum S, Trusen A, Kirschner S, Schneider P *et al.*: Chronic non-bacterial osteomyelitis in children. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2005; 64: 279–285.
30. Vittecoq O, Said LA, Michot C, Mejjad O, Thomine JM, Mitrofanoff P *et al.*: Evolution of chronic recurrent multifocal osteitis toward spondylarthropathy over the long term. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 109–119.
31. Job-Deslandre C, Krebs S, Kahan A: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: five-year outcomes in 14 pediatric cases. *Joint Bone Spine* 2001; 68: 245–251.
32. Beck C, Morbach H, Beer M, Stenzel M, Tappe D, Gattenlöhner S *et al.*: Chronic nonbacterial osteomyelitis in childhood: prospective follow-up during the first year of anti-inflammatory treatment. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R74.