

Paula Keskitalo, Terhi Remes-Pakarinen, Paula Vähäsalo, Jaakko Niinimäki ja Liisa Kröger

Krooninen ei-bakteeriperäinen osteomyeliitti

Krooninen ei-bakteeriperäinen osteomyeliitti on pääasiassa lapsilla ja nuorilla esiintyvä autoinflammatorinen sairaus, jolle on tyypillistä toistuvat tai pitkäaikaiset luutulehduspesäkkeet. Oireena on luukipu, johon voi liittyä myös pehmytkudoksen arkuus. Osalla potilaista on systeemisen tulehduksen oireita. Osalla todetaan myös niveltulehdus. Taudinkuvan vuoksi potilaat voivat ohjautua lastenreumatologille tai kirurgille, ja joissakin tapauksissa epäillään syöpää. Sairauden tarkkaa etiologiaa ei tunneta, mutta tulehdusta edistävien ja tulehdusta estävien sytokiinien epätasapainolla arvellaan olevan merkitystä taudin synnyssä. Suurin osa tapauksista on yksittäisiä, mutta tunnetaan myös joitakin geneettisiä oireyhtymiä, joihin yhtenä osana liittyy krooninen osteomyeliitti. Useimmiten tulehduskivulääke riittää rauhoittamaan luutulehduksen, mutta joskus tarvitaan kortikosteroideja, TNF- α :n estäjiä tai bisfosfonaatteja. Kyseessä on harvinainen sairaus, jonka nopea tunnistaminen on tärkeää. Silloin vältetään myös turhita tutkimuksilta ja mikrobilääkehoidoilta.

Krooninen ei-bakteeriperäinen osteomyeliitti (chronic nonbacterial osteomyelitis, CNO) on harvinainen enimmäkseen lapsilla ja nuorilla esiintyvä sairaus, jonka tyypillinen oire on kova luukipu (1). Sen esiintyvyydeksi on arvioitu 1–9/1 000 000 (www.orpha.net), ja sairaus on tytöillä 2–3 kertaa yleisempi kuin pojilla. Todennäköisesti tauti on tätä arviota huomattavasti yleisempi, mutta se tunnistetaan huonosti (2). Oireet alkavat tavallisesti noin kymmenen vuoden iässä, ja diagnostinen viive oireiden alusta on keskimäärin 8–17 kuukautta (2, 3, 4, 5).

Taudinkuva voi vaihdella yksipesäkkeisestä (unifokaalinen) monipesäkkeiseen (multifokaalinen) ja akuutista (kesto alle 6 kk) krooniseen tai uusiutuvaan. Osa pesäkkeistä voi olla oireettomia, niin sanottuja hiljaisia pesäkkeitä, ja myös näitä pyritään kuvantamistutkimuksilla löytämään. Radiologisesti ja histologisesti luupesäkkeet muistuttavat infektio-osteomyeliittiä, mutta koepalat ovat tyypillisesti steriilejä eikä PCR-menetelmilläkään ole pystytty osoittamaan bakteerietiologiaa (3). Noin neljäsosalla potilaista esiintyy lisäksi jokin muu autoim-

muuni- tai autoinflammatorinen sairaus kuten palmoplantaarinen pustuloosi, psoriaasi tai tulehduksellinen suolistosairaus (6). Kroonista ei-bakteeriperäistä osteomyeliittiä pidetään myös SAPHO-oireyhtymän (synoviitti, akne, pustuloosi, hyperostoosi ja osteiitti) lapsilla esiintyvänä muotona (7) (TAULUKKO 1).

TAULUKKO 1. Kroonisen ei-bakteeriperäisen osteomyeliitin tyypillisiä piirteitä (5).

Tytöt : pojat	2 : 1
Ikä oireiden alkaessa (keskiarvo)	9,8 v
Luupesäkkeiden sijainti	
Alaraajat	53 %
Selkäranka	20 %
Rintakehä	16 %
Yläraajat	11 %
Niveltulehdus diagnosihetkellä	50 %
Palmoplantaarinen pustuloosi	24 %
Psoriaasi	10 %

Etiologia ja patofysiologia

Taudin tarkka etiologia ja patofysiologia on huonosti tunnettu. Taudin synnyssä tulehdusta edistävien (esim. IL-6, TNF- α) ja tulehdusta estävien (esim. IL-10) sytokiinien epätasapainolla ajatellaan olevan merkittävä rooli. TNF- α ja IL-6 osallistuvat luun hajottamiseen ja uudelleen muotoutumiseen indusoimalla keskeistä luun aineenvaihdunnan säätelijää, kasvutekijä RANK-ligandia (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand), joka suosii osteoklastien erilaistumista ja aktivaatiota. Interleukiini 10 puolestaan vaimentaa RANK-ligandia (7).

Nykyisin krooninen ei-bakteeriperäinen osteomyeliitti luetaan kuuluvaksi autoinflammatorisiin tauteihin. Vuonna 2006 julkaistussa artikkelissa autoimmuunisairaudet ja autoinflammatoriset taudit esiteltiin jatkumona, jolloin taudeissa voi olla piirteitä molemmista (8). Vaikka suurin osa tautitapauksista on yksittäisiä, myös perinnöllisiä tekijöitä tunnetaan (1). Tällä hetkellä tunnetaan kaksi harvinaista monogeneettistä oireyhtymää, joihin liittyy krooninen ei-bakteeriperäinen osteomyeliitti. DIRA (deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist) on autosomaalisesti resessiivisesti periytyvä tauti, jossa taudin oireet, yleistynyt pustuloiva ihottuma, osteiitti, periostiitti ja systeeminen tulehdus ilmaantuvat ensimmäisten elinvuokojen aikana. Useita erilaisia mutaatioita IL-1-reseptoriantagonistia koodaavassa geenissä *IL1RN* on löydetty. Majeedin oireyhtymä on autosomaalisesti resessiivisesti periytyvä tauti, joka myös alkaa varhain, alle kaksivuotiaana. Tautiin kuuluu kroonisen ei-bakteeriperäisen osteomyeliitin lisäksi synnynnäinen dyserythropoieettinen anemia ja usein myös toistuva kuumeilu sekä toisinaan neutrofiilinen dermatoosi (Sweetin oireyhtymä). Majeedin oireyhtymän aiheuttava mutaatio on löytynyt kromosomin 18 *LPIN2*-geenistä (9).

Kroonisen ei-bakteeriperäisen osteomyeliitin patogeneesiä selvittäneissä tutkimuksissa TNF- α - ja *IL1RA*-geenien muuntelua pidetään lupaavina löydöksinä. Vuonna 2012 kuvattiin mekanismi, jossa tauti liitettiin heikentyneeseen MAPK-signaalinvälitykseen (mitogen-activated

protein kinase) ja sen seurauksena heikentyneeseen *IL-10*-geenin ilmentymiseen (10).

Taudinkuva

Taudin tyypillinen oire on luukipu, johon voi liittyä paikallinen pehmytkudoksen arkuus ja joskus turvotus (3, 11). Akuutissa vaiheessa kahdella kolmasosalla havaitaan laboratorionäytteissä merkkejä systeemisestä tulehduksesta. Laskon, C-reaktiivisen proteiinin ja valkosoluarvot ovat yleensä kohtalaisesti tai joskus voimakkaasti suurentuneet, mutta ne voivat olla täysin normaalit (4, 6). Eri aineistoissa 10–80 %:lla potilaista todetaan myös niveltulehdus (3, 4, 5). Osalla potilaista tulehdusjaksoihin liittyy lisäksi kuumeilua, iho-oireita tai suoliston tai silmän tulehdusoireita (1).

Tulehdus voi esiintyä missä tahansa luussa, mutta tavallisimmin se esiintyy pitkien luiden metafysialueilla. Yksipesäkkeistä tautimuotoa esiintyy eri aineistoissa 10–60 %:lla (2, 3, 7, 11). Puolella potilaista taudin on kuvattu uusiutuvan (11). Ranskalaisessa 178 potilaan tutkimuksessa yleisimmät esiintymispaikat olivat alaraajat, lantio ja solisluut (4). Kun pesäkkeitä oli vain yksi, tavallisin esiintymispaikka oli solisluu. Tässä ranskalaistutkimuksessa alkuvaiheessa tauti tulkittiin yksipesäkkeiseksi 30 %:lla potilaista, mutta neljän vuoden seuranta-ajan jälkeen enää 7 %:lla.

Jansson ym. selvittivät, mitkä tekijät ennustaisivat vahvimmin diagnoosia 224:n kroonista ei-bakteeriperäistä osteomyeliittiä, hyvän- tai pahanlaatuista luukasvainta tai bakteeriperäistä osteomyeliittiä sairastavan potilaan aineistossa. Näitä tekijöitä on kuvattu **TAULUKOSSA 2** (12).

TAULUKKO 2. Kroonisen ei-bakteeriperäisen osteomyeliitin diagnoosia ennustavat tekijät. Erotusdiagnoosiikkaa bakteriosteomyeliittiin ja luukasvaimiin (12).

Normaali verenkuva
Symmetriset luuleesiot
Leesioiden marginaalinen skleroosi
Normaali ruumiinlämpö
Leesioiden sijainti kylkiluissa, solisluissa tai rintalastassa
Enemmän kuin yksi radiologisesti varmennettu luuleesio

Vuonna 2007 artikkelissaan Jansson ym. pyrkivät lisäksi määrittelemään kroonisen ei-bakteeriperäisen osteomyeliitin diagnostiset kriteerit (13). Näitä kriteereitä ei ole validoitu eikä laajaa konsensusta luokittelu- ja diagnostisista kriteereistä ole saavutettu.

Diagnostiikka

Diagnoosi perustuu kliinisiin, radiologisiin ja histopatologisiin löydöksiin. Alkuvaiheessa on tärkeintä sulkea pois syöpä ja bakteeritulehdus. Erotusdiagnostiikassa tulee myös muistaa hyvänlaatuiset luukasvaimet, muut autoinflammatoriset taudit, fosfaattineenvaihdunnan häiriöt, osteonekroosi ja tietysti muut reuma-sairaudet.

Taudin radiologinen löydös on aluksi usein varsin epäspesifinen. Koska useampien pesäkkeiden löytäminen helpottaa huomattavasti erotusdiagnostiikkaa, tautia epäiltäessä kannattaakin tehdä luuston gammakuvaus tai koko kehon magneettikuvaus (1, 9).

Radiologisesti putkiluissa nähdään aluksi metafyysin ja diafyysin rajalla ohuen skleroosivyöhykkeen rajaamaa osteolyysiä. Magneettikuvaus näyttää röntgen- tai tietokone-tomografiaa herkemmin poikkeavat luualueet ja laajemmin luuytimen turvotuksen. Märkä-kertymiä tai pehmytkudostulehdusta ei putkiluiden ympäristössä yleensä näy. Muutokset säästävät yleensä epifyysin mutta voivat edetä diafyysiin. Paranimisvaiheessa osteolyysi muuttuu skleroosiksi ja luun uudismuodotuksen kautta röntgenlöydös normalisoituu yleensä kahdessa vuodessa (14). Solisluussa tulehdus alkaa yleensä luun mediaalipäästä. Korjautumisvaiheen skleroosi voi säilyä vuosia ja edetä lateraalisuuntaan (15). Selkärangassa tauti voi muutoin muistuttaa nikama- ja väli-levytulehdusta, mutta se harvoin ylittää nikamaväliä, eikä siihen liity nikaman ympäristön tulehdusmuutoksia. Selkänikama voi myös painua kasaan, jolloin muutoksen erottaminen pahanlaatuisesta sairaudesta voi olla vaikeaa. Murtumien jäljiltä selkärankaan voi jäädä lievää kyfoosia tai skolioosia, mutta muutoin löydös nikamissakin normalisoituu yleensä 1–2 vuodessa (15).

Tyypillisiä kliinisiä piirteitä, radiologisia ja luustokartassa todettavia löydöksiä on esitetty potilastapauksen muodossa **KUVISSA 1–3**.

Diagnoosin varmentamiseksi potilailta otetaan useimmiten luusta kudospäyte. Sillä suljetaan pois syöpä sekä aerobisten ja anaerobisten bakteerien, sienien ja mykobakteerien aiheuttamat taudit (3). Kudospäyteen ottoa suositellaan etenkin, jos kyseessä on yksipesäkkeinen tauti. Histologiassa nähdään akuutissa vaiheessa epäspesifistä osteiittiä, neutrofiilien ja jättisolujen infiltraatiota sekä paikallista osteolyyysiä, myöhemmin reaktiivista luun muovautumista, skleroosia ja lymfosyytti-infiltraatiota (1).

Hoito

Hoidon tavoitteena on helpottaa oireita ja ennen kaikkea kipua, nopeuttaa luun paranemista sekä estää luostumuutoksien lisääntymistä ja



KUVA 1. Tytön oikea solisluu kipeytyi 12 vuoden iässä. Sairaalassa todettiin solisluun mediaalipäässä kasvainta muistuttava kohoama. Lasko oli 32, CRP 16 ja verokuva normaali. Potilas sai usean kuukauden ajan säännöllistä naprokseenilääkitystä, jolla tauti rauhoittui. Kuvassa näkyy oikean solisluun röntgenlöydöksen muutos ajan kuluessa. Mediaalipään lyyttinen muutos ja luukalvoreaatio muovaavat kolmen vuoden seurannassa rakenteeltaan normaalin näköiseksi mutta normaalia paksummaksi luuksi (nuolet).

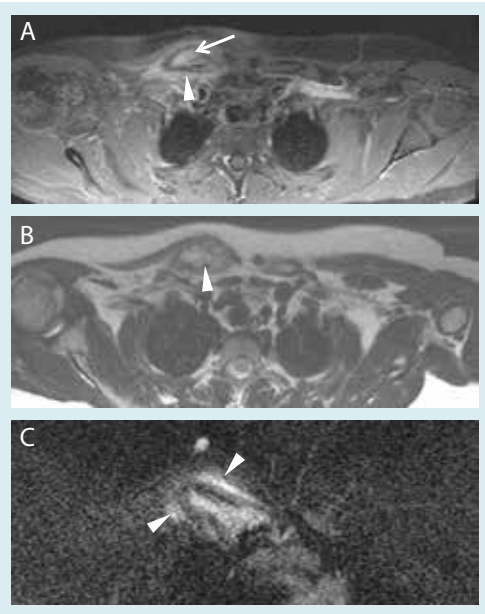


KUVA 2. Potilaan luuston gammakuvauksessa oikean solisluidun merkkiainekertymä (rengastettu) on lähes hävinnyt 19 kuukauden seurannassa. Potilaalla oli myös oikealla iskiopubisen synkondroosin ja vasemman lonkkamaljan katon hennot kertymät (nuolenpäät). Näissä hänellä ei ollut mitään oireita. Myöhemmissä kuvassa löydökset ovat hävinneet. Merkkiaineen injektio paikan kertymä on merkattu nuolella.

taudin uutta aktivoitumista. Taudin harvinaisuuden vuoksi selkeitä hoitosuosituksia ei ole olemassa ja hoitolinjat perustuvatkin tapauselostuksiin tai pieniin tutkimusaineistoihin (13).

Mikrobilääkehoito ei tehoa, koska kyse ei ole bakteeritaudista (3, 16). Atsitromysiinistä on kuitenkin joskus todettu olevan hyötyä todennäköisesti sen tulehdusta ehkäisevien ominaisuuksien vuoksi (16).

Yleensä hoito aloitetaan tulehduskipulääkkeellä (TAULUKKO 3), ja sillä saavutetaankin hyvä hoitovaste suurella osalla potilaista (17). Tulehduskipulääkkeen tarve jatkuu usein kuukausia. Selviä eroja eri tulehduskipulääkkeiden välillä ei ole todettu, mutta eniten kokemusta on naprokseenista. Jos ensimmäisellä tulehduskipulääkkeellä ei saavuteta riittävää vastetta, suositellaan kokeilemaan toista saman ryhmän lääkettä (1). Tämän ryhmän lääkkeiden teho voi olla huonompi niillä potilailla, joilla jo tau-



KUVA 3. Potilaan solisluidun magneettikuvaus, jossa merkkiainetehosteisessa aksiaaliskuuntaisessa kuvassa (A) näkyy solisluidun mediaalipään medullaarinen (nuolenpää) ja periosteaalinen (nuoli) turvotus. T2-painotteisessa aksiaaliskuuntaisessa kuvassa (B) näkyy luun vastaavan alueen paksuuntuma (nuolenpää), joka sopii luukalvoreaktioksi. Voimakkaasti nestepainotteinen koronaaliskuuntainen STIR-sekvenssi (C) näyttää alueella kohtalaisen rajoittuneen pehmytkudosturvotuksen (nuolenpäät).

TAULUKKO 3. Kroonisen ei-bakteeriperäisen osteomyeliitin hoidossa käytettäviä lääkkeitä

Tulehduskipulääkkeet

Naprokseeni 15 mg /kg/vrk jaettuna 2 annokseen, ensisijainen

Ibuprofeeni 30-40 mg/kg/vrk (jaettuna 3-4 annokseen)

Kortikosteroidit

Prednisoloni 0,5-1 mg/kg/vrk laskevin annoksin

Bisfosfonaatit

Pamidronaatti i.v. -infuusio 0,5 mg/kg/vrk 1. päivänä ja sitten 1 mg /kg/vrk yhteensä kolmena peräkkäisenä päivänä

TNF-alfan estäjät

Infliximabi i.v. -infuusio 5-6 mg/kg viikoilla 0, 2, 6 ja jatkossa 6-8 viikon välein

Etanersepti 0,4 mg/kg s.c. kahdesti viikossa tai 0,8 mg/kg s.c. kerran viikossa

Muita käytettyjä lääkkeitä

Metotreksaatti, sulfasalatsiini, interferoni, immunoglobuliini

din alkuvaiheessa on useita luupesäkkeitä (18).

Jos tulehduskipulääkkeellä ei saada hyvää vastetta, voidaan kokeilla kortikosteroideja, jotka ovat usein tehokkaita, mutta pitkäaikaiseen käyttöön ne eivät sovellu haittavaikutuksien vuoksi (1, 2, 3). Muina hoitovaihtoehtoina tulevat kyseeseen bisfosfonaatit tai biologiset reumalääkkeet, joista on käytetty lähinnä TNF- α :n estäjiä.

Bisfosfonaatit estävät osteoklastien toimintaa ja luuresorptiota ja täten vähentävät tautiin liittyvien luupesäkkeiden laajenemista. Bisfosfonaattien, lähinnä pamidronaatin, on todettu olevan tehokkaita erityisesti, jos pesäkkeitä esiintyy selkärangassa tai leuan alueella (19, 20).

Kanadalaisessa etenevässä yhdeksän lapsipotilaan tutkimuksessa annettiin pamidronaattinfuusioita 1–3 kuukauden välein siihen saakka, kunnes magneettikuvauslöydökset korjaantuivat (21). Kipu helpottui kaikilla potilailla jo ensimmäisen infuusion jälkeen, ja kuvantamislöydös korjaantui keskimäärin kuuden kuukauden kuluessa. Vaste oli hyvä 80 %:lla potilaista, ja joillekin potilaille jo yksi annos pamidronaattia riitti. Bisfosfonaattien hankalaa haittavaikutusta, leuan osteonekroosia, ei ole lapsilla havaittu (22). Oma kokemuksemme bisfosfonaattien käytöstä kroonisen ei-bakteeriperäisen osteomyeliitin hoidossa rajoittuu muutamiin potilastapauksiin.

TNF- α :n estäjät (infliximabi ja etanersepti) ovat myös osoittautuneet tehokkaiksi (23). Ne soveltuvat ennen kaikkea potilaille, joilla on selviä systeemisen tulehduksen merkkejä (esim. kuume tai suurentunut CRP-pitoisuus). TNF- α :n estäjien on todettu olevan tehokkaita noin 65 %:lla potilaista. On myös todettu, että ne potilaat, jotka eivät ole saaneet hoitovastetta pamidronaattista, voivat saada vasteen TNF- α :n estäjistä ja päinvastoin (6, 23).

Yksittäisiä tapauselostuksia on julkaistu metotreksaatin, sulfasalasiinin, kolkisiinin, interferonin, immunoglobuliinin ja anakinran käytöstä (1).

Lääkehoidon lisäksi fysioterapia on myös keskeinen hoidon osa. Fysioterapia tulee aloittaa varhaisessa vaiheessa nivelten liikelaajuuksien ja lihasvoiman ylläpitämiseksi (16).

Ydinasiat

- ▶ Krooninen ei-bakteeriperäinen osteomyeliitti on harvinainen autoinflammatorinen sairaus.
- ▶ Taudin tyypillisiä oireita ovat luukipu sekä pehmytkudoksen turvotus ja arkuus.
- ▶ Tulehduspesäkkeen tyypillisiä esiintymispaikkoja ovat alaraajat ja solisluut.
- ▶ Tautia epäiltäessä suositellaan tehtäväksi luustokartta tai koko kehon magneettikuvaus niin sanottujen hiljaisten pesäkkeiden löytämiseksi.
- ▶ Taudille on tyypillistä vaihtelevan mittaiset remissio- ja aktivaatiovaiheet, ja se voi aktivoitua kuukausien tai joskus vuosienkin kuluttua.

Ennuste

Taudille tyypillistä ovat vaihtelevan mittaiset remissio- ja aktivaatiovaiheet, jotka suurimmalla osalla potilaista ovat kuitenkin lievempiä kuin alkuvaiheessa. Tauti voi aktivoitua kuukausien tai jopa vuosienkin kuluttua (16). Seurantatutkimuksissa on todettu 26–57 %:lla kroonista ei-bakteeriperäistä osteomyeliittia sairastavista lapsista yli 10 vuoden jälkeen edelleen aktiivinen tauti (18, 24). Nuori ikä ja suuri luupesäkkeiden määrä alkuvaiheessa ennustaa hankalampaa ja pitkäkestoisempaa tautia (18).

Selkänikamissa olevat pesäkkeet voivat aiheuttaa kompressiomurtumia ja ryhtivirheitä, esimerkiksi kyfoosia tai skolioosia. Pesäkkeet kasvulevyssä voivat johtaa niiden ennenaikaiseen luutumiseen ja raajojen pituuseroihin. Lisäksi osalle potilaista kehittyy ajan myötä spondyloartropatiatyyppisiä tauteja (sakroiliitti, entesiitti, psoriaasiartriitti) (18, 24).

Luustomuutokset ja kivut voivat vaikuttaa elämänlaatuun, ja noin puolet potilaista kokee sen heikentyneen. Tärkein elämänlaatuun vaikuttava seikka on taudin aktiivisuus. Jatkuva krooninen kiputila voi aiheuttaa psyykkisiä oireita kuten masennusta, mikä taas voi vaikuttaa koulutukseen ja ammatinvalintaan (18, 24, 25).

Lopuksi

Krooninen ei-bakteeriperäinen osteomyeliitti on harvinainen sairaus, jonka tunnistaminen on tärkeää, jotta vältytään turhilta tutkimuksilta ja mikrobilääkehoidoilta. Luustomuutosten monipesäkkeisyys helpottaa diagnostiikkaa, ja niin sanottujen hiljaisten pesäkkeiden löytämiseksi suositellaan koko kehon magneettitutkimusta tai luustokarttaa. Epävarmoissa tapauksissa on kuitenkin syytä ottaa

luubiopsia diagnoosin varmistamiseksi. Suurin osa potilaista hyötyy pitkään käytetystä säännöllisestä tulehduskipulääkityksestä. Jos tästä ei ole apua, kortikosteroidit, TNF- α :n estäjät tai bisfosfonaatit voivat osoittautua tehokkaiksi. Taudin harvinaisuuden vuoksi hoito on syytä keskittää yksikköön, jossa hoidosta ja seurannasta on kokemusta. ■

PAULA KESKITALO, lastentautien erikoislääkäri

PAULA VÄHÄSALO, dosentti, lastentautien erikoislääkäri, lastenreumatologi

Medical Research Center, PEDEGO-tutkimusyksikkö
OYS ja Oulun yliopisto, lasten ja nuorten klinikka

TERHI REMES-PAKARINEN, LT, lastentautien erikoislääkäri

LIISA KRÖGER, LT, lastentautien erikoislääkäri, lastenreumatologi

KYS, lasten ja nuorten klinikka

JAAKKO NIINIMÄKI, dosentti, radiologian erikoislääkäri

OYS ja Oulun yliopisto, radiologian klinikka

SIDONNAISUUDET

Paula Keskitalo: Koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (AbbVie, Pfizer, Roche), luentopalkkio (Pfizer)

Terhi Remes-Pakarinen: Koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Roche, Pfizer, AbbVie, Bristol-Myers Squibb)

Paula Vähäsalo: Asiantuntijapalkkio (Roche), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (AbbVie, Janssen-Cilag, MSD, Pfizer, Roche), luentopalkkio (AbbVie, Pfizer, Roche, Santen)

Jaakko Niinimäki: Ei sidonnaisuuksia

Liisa Kröger: Apuraha (KYS tiedesäätiö), asiantuntijapalkkio (Roche, Abbvie, Sandoz), luentopalkkio (Roche, Abbvie, Pfizer), lisenssitulo tai tekijänpalkkio (Kustannus Oy Duodecim)

SUMMARY

Chronic nonbacterial osteomyelitis

Chronic nonbacterial osteomyelitis is an autoinflammatory disease occurring mainly in children and adolescents, typically involving recurrent or persistent osteitic foci. The symptom is bone pain, possibly accompanied by soft tissue tenderness. Some patients exhibit symptoms of systemic inflammation. The precise etiology of the disease is not known, but an imbalance of inflammatory and anti-inflammatory cytokines is presumed to play a role in the development of the disease. While an anti-inflammatory analgesic is in most cases sufficient to calm down the osteitis, the use of corticosteroids, anti-TNF- α inhibitors or bisphosphonates is required in some cases.

KIRJALLISUUTTA

1. Wipff J, Adamsbaum C, Kahan A, Job-Deslandre C. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Joint Bone Spine* 2011;78:555–60.
2. Kaiser D, Bolt I, Hofer M, ym. Chronic nonbacterial osteomyelitis in children: a retrospective multicenter study. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015;13:25.
3. Girschick HJ, Raab P, Surbaum S, ym. Chronic non-bacterial osteomyelitis in children. *Ann Rheum Dis* 2005;64:279–85.
4. Wipff J, Costantino F, Lemelle I, ym. A large national cohort of French patients with chronic recurrent multifocal osteitis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:1128–37.
5. Walsh P, Manners PJ, Vercoe J, Burgner D, Murray KJ. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: nine years' experience at a statewide tertiary paediatric rheumatology referral centre. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:1688–91.
6. Ferguson PJ, Sandu M. Current understanding of the pathogenesis and management of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14:130–41.
7. Hedrich CM, Hofmann SR, Pablik J, Morbach H, Girschick HJ. Autoinflammatory bone disorders with special focus on chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Pediatr Rheumatol Online J* 2013;11:47.
8. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med* 2006;3:e297.
9. Sharma M, Ferguson PJ. Autoinflammatory bone disorders: update on immunologic abnormalities and clues about possible triggers. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:658–64.
10. Hofmann SR, Morbach H, Schwarz T, Rösen-Wolff A, Girschick HJ, Hedrich CM. Attenuated TLR4/MAPK signaling in monocytes from patients with CRMO results in impaired IL-10 expression. *Clin Immunol* 2012;145:69–76.
11. Gikas PD, Islam L, Aston W, ym. 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.
12. Jansson AF, Müller TH, Gliera L, ym. Clinical score for nonbacterial osteitis in children and adults. *Arthritis Rheum* 2009;60:1152–9.
13. Jansson A, Renner ED, Ramser J, ym. Classification of non-bacterial osteitis: retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:154–60.
14. Iyers RS, Thapa MM, Chew FS. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: review. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196(6 Suppl):S87–91.
15. Jurik AG, Egund N. MRI in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Skeletal Radiol* 1997;26:230–8.
16. Twilt M, Laxer RM. Clinical care of children with sterile bone inflammation. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:424–31.
17. Beck C, Morbach H, Beer M, ym. Chronic nonbacterial osteomyelitis in childhood: prospective follow-up during the first year of anti-inflammatory treatment. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R74.
18. Catalano-Pons C, Comte A, Wipff J, ym. Clinical outcome in children with chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1397–9.
19. Hospach T, Langendoerfer M, von Kalle T, Maier J, Dannecker GE. Spinal involvement in chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) in childhood and effect of pamidronate. *Eur J Pediatr* 2010;169:1105–11.
20. Gleeson H, Wiltshire E, Briody J, ym. Childhood chronic recurrent multifocal osteomyelitis: pamidronate therapy decreases pain and improves vertebral shape. *J Rheumatol* 2008;35:707–12.
21. Miettunen PM, Wei X, Kaura D, Reslan WA, Aguirre AN, Kellner JD. 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.
22. Malmgren B, Aström E, Söderhäll S. No osteonecrosis in jaws of young patients with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates. *J Oral Pathol Med* 2008;37:196–200.
23. Eleftheriou D, Gerschman T, Sebire N, Woo P, Pilkington CA, Brogan PA. Biologic therapy in refractory chronic non-bacterial osteomyelitis of childhood. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1505–12.
24. Huber AM, Lam PY, Duffy CM, ym. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: clinical outcomes after more than five years of follow-up. *J Pediatr* 2002;141:198–203.
25. Costa-Reis P, Sullivan KE. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Clin Immunol* 2013;33:1043–56.