

Χρόνια Μη Βακτηριακή Οστεομυελίτιδα

Φώτης Λάμπρος

Εισαγωγή

Ο όρος Χρόνια Μη Βακτηριακή Οστεομυελίτιδα είναι αυτός που χρησιμοποιείται πλέον για να περιγράψει την πάθηση η οποία έχει καταγραφεί στο παρελθόν ως χρόνια σκληρυντική οστεΐτιδα, χρόνια συμμετρική οστεομυελίτιδα, διάχυτη σκληρυντική οστεομυελίτιδα, στερνοπλευροκλειδική υπερόστωση και πολλά άλλα, ενώ για πολλά χρόνια είχε επικρατήσει ο όρος Χρόνια Υποτροπιάζουσα Πολυεστιακή Οστεομυελίτιδα (Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis, CRMO). Το κλινικό ανάλογο της πάθησης στους ενήλικες ονομάζεται (SAPHO, Synovitis, Acne, Postulosis, Hyperostosis, Osteitis) αν και υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές για SAPHO και σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Η πάθηση περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1972, ενώ η πρώτη φορά που καταγράφηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι το 1978. Για πολλά χρόνια είχε επικρατήσει ο όρος Χρόνια Υποτροπιάζουσα Πολυεστιακή Οστεομυελίτιδα (Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis, CRMO). Ωστόσο, μέσα από μελέτες φάνηκε ότι είναι η νόσος είναι συχνά μονοεστιακή και συχνά μη υποτροπιάζουσα, αλλά εμμένουσα. Υπολογίζεται ότι περίπου οι μισοί ασθενείς προβάλλουν με την κλασσική πολυεστιακή, υποτροπιάζουσα μορφή. Για αυτό το λόγο έχει επικρατήσει στην διεθνή βιβλιογραφία ο όρος Χρόνια Μη Βακτηριακή Οστεομυελίτιδα (Chronic Non-Bacterial Osteomyelitis, CNO).

Επιδημιολογία

Η ετήσια επίπτωση της νόσου εκτιμάται μεταξύ 0.4 – 2.3 περιπτώσεις ανά 100.000 παιδιά, αν και ενδεχομένως ο αριθμός αυτός είναι σημαντικά μεγαλύτερος. Υπολογίζεται ότι ο λανθάνων χρόνος διάγνωσης κυμαίνεται από 4 μήνες έως 2 έτη.

Παθοφυσιολογία

Σε επίπεδο παθοφυσιολογίας η CNO σχετίζεται με διαταραχές της φυσικής ανοσίας. Συγκεκριμένα έχουν διαπιστωθεί αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-1β, IL-6, IL-20, TNF-α) καθώς και μειωμένα επίπεδα αντιφλεγμονωδών (IL-10, IL-19). Παράλληλα, φαίνεται ότι προκύπτουν συσχέτιση με τη μικροχλωρίδα του εντέρου και την ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος. Κομβικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζει η IL-1β δια της οποίας ενεργοποιούνται οι οστεοκλάστες και οι οστεοκλαστογένεση. Για αυτό το λόγο, όπως θα δούμε παρακάτω, η αναστολή της δράσης των οστεοκλαστών δια της χορήγησης διφωσφονικών είναι πλέον μια από τις θεραπευτικές επιλογές μεταξύ άλλων. Σε επίπεδο γενετικής έχει παρατηρηθεί η συσχέτιση με γονίδια όπως το LPIN2, Pstip2 και IL1RN που οδηγούν σε άσηπτη πολυεστιακή οστεομυελίτιδα μέσω του άξονα της IL-1, ενώ η ανεπάρκεια της LPIN2 μπορεί να ενεργοποιήσει το φλεγμονόσωμα NLRP3 μέσω μεταβολών στη λειτουργία του υποδοχέα P2X7. Επίσης, το γονίδιο FBLIM1 έχει χαρακτηριστεί ως γονίδιο ευαισθησίας

για την CRMO. Είναι ένα από τα πιο σημαντικά γονίδια που εκφράζονται σε ποντίκια με χρόνια πολυεστιακή οστεομυελίτιδα, διαδραματίζοντας ρόλο στις αντιφλεγμονώδεις αποκρίσεις που καθοδηγούνται από την IL-10, εμπλεκόμενο τελικώς στη φυσιολογία της αναδιαμόρφωσης των οστών.

Κλινική εικόνα

Οι πιο συχνές περιοχές προσβολής περιλαμβάνουν τις επιφύσεις και μεταφύσεις των μακρών οστών, τη λεκάνη, τους σπονδύλους, καθώς και σχεδόν παθολογικές περιοχές όπως η κλείδα και η κάτω γνάθος. Κύρια συμπτώματα περιλαμβάνουν:

- Πόνο στις αρθρώσεις και τα οστά
- Ευαισθησία στην ψηλάφηση
- Μείωση καθημερινής και αθλητικής δραστηριότητας
- Πυρετό (20% των περιπτώσεων)
- Κόπωση

Η προσβολή των οστών είναι συμμετρική σε περίπου 40% των ασθενών και μονοεστιακή σε περίπου 30% των ασθενών, στους οποίους φαίνεται ότι εξελίσσεται σε πολυεστιακή στη συντριπτική τους πλειοψηφία.

Σε ασθενείς με CNO συχνά θα συναντήσουμε συννοσηρότητες όπως η αρθρίτιδα, η ψωρίαση, η παλαμοπελματιαία φλυκταίνωση ή η ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου. Σύμφωνα με κάποιους συγγραφείς, η CNO ανήκει στο ίδιο φάσμα με τις σπονδυλαρθρίτιδες, δηλαδή τους υπότυπους εκείνους της Νεανικής Αρθρίτιδας οι οποίοι χαρακτηρίζονται από προσβολή του αξονικού σκελετού, ενθεσίτιδα, ψωρίαση και κλινική ή υποκλινική φλεγμονή του εντέρου. Την άποψη αυτή υποστηρίζει το γεγονός ότι η CNO συχνά συνυπάρχει με την ΙΦΝΕ, μπορεί τελικώς να εξελιχθεί σε σπονδυλαρθρίτιδα ενώ είναι συχνή η συνύπαρξη ψωρίασης και παλαμοπελματιαία φλυκταίνωσης. Μια σχετική μελέτη έδειξε ότι πράγματι τόσο στις σπονδυλαρθρίτιδες όσο και στη CNO η ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων είναι παρόμοια, όπως επίσης και η συχνότητα εκδήλωσης πυρετού, συμμετοχής του αξονικού σκελετού, της θωρακικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και των ιερολαγονίων αρθρώσεων. Ωστόσο, φαίνεται ότι οι ασθενείς με CNO εμφανίζουν με μικρότερη συχνότητα αρθρίτιδα, ενθεσίτιδα, προσβολή της θωρακικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και θετικό HLA-B27. Επιπλοκές της νόσου αποτελούν τα κατάγματα των σπονδύλων, η υπετροφία των οστών και η ασυμμετρία των άκρων συνέπεια της προσβολής της αυξητικής πλάκας.

Δεν υπάρχει κάποια εξέταση αίματος η οποία θα πιστοποιήσει τη νόσο. Αναμενόμενα εργαστηριακά είναι η φυσιολογική γενική αίματος, συχνά με σημεία αναιμίας χρόνιας νόσου, η φυσιολογική ή μετρίως αυξημένη ΤΚΕ και CRP καθώς επίσης και τα φυσιολογικά επίπεδα LDH, ουρικού οξέος, ασβεστίου, φωσφόρου και αλκαλικής φωσφατάσης. Η διαφοροποίηση αυτών των εργαστηριακών τιμών από τις φυσιολογικές συναντάται σε άλλες κλινικές οντότητες που συμπεριλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση.

Διάγνωση

Κομβικός στη διάγνωση της CNO είναι ο απεικονιστικός έλεγχος. Στο παρελθόν χρησιμοποιούσαμε πολύ περισσότερο τις ακτινογραφίες και το σπινθηρογράφημα οστών. Πλέον εξέτασης εκλογής για τη διάγνωση της CNO είναι η Μαγνητική ολοκλήρου του σώματος (Whole Body MRI, WBMRI) στην οποία θα εντοπιστεί αυξημένη ένταση σήματος μυελού σε STIR ή T2 fat saturated ακολουθίες, συνοδευόμενη σε κάποιες περιπτώσεις από υπερόστωση και αυξημένη ένταση σήματος στα μαλακά μόρια. Παρότι δε χρησιμοποιούνται συστηματικά, έχουν δημιουργηθεί και ακτινολογικά score ποσοτικοποίησης του φορτίου της νόσου όπως το RINBO (Radiologic Index for Non-bacterial Osteitis) και το CROMRIS (ChRonic non-bacterial Osteomyelitis MRI Scoring).

Η βιοψία οστού θα διενεργηθεί στην περίπτωση μονοεστιακής νόσου ή όταν συνυπάρχουν γενικά συμπτώματα όπως π.χ. πυρετός, αλλά δεν είναι απαραίτητο να διενεργηθεί όταν η νόσος εντοπίζεται σε τυπικές θέσεις όπως η κλείδα και η κάτω γνάθος, όταν υπάρχουν πολλαπλές οστικές βλάβες ή στην περίπτωση σχετιζόμενης συννοσηρότητας όπως η ΙΦΝΕ ή η ψωρίαση. Η βιοψία του οστού μπορεί να αναδείξει οξεία ή χρόνια βλάβη, ίνωση, οστεονέκρωση ή και φυσιολογικό ιστό. Οι πρώιμες βλάβες χαρακτηρίζονται από τη διήθηση από ουδετερόφιλα, μακροφάγα και μονοκύτταρα υποδεικνύοντας την επικράτηση των μηχανισμών της φυσικής ανοσίας, ενώ οι πιο ώριμες βλάβες χαρακτηρίζονται από την παρουσία λεμφοκυττάρων, πλασματοκυττάρων και μονοκυττάρων, υποδεικνύοντας αντίστοιχα την επικράτηση των μηχανισμών της επίκτητης ανοσίας.

Διαγνωστικά κριτήρια και Κριτήρια ταξινόμησης

Το 2007 διατυπώθηκαν για πρώτη φορά διαγνωστικά κριτήρια (κριτήρια Jansson).

Μείζονα:

1. Οστεολυτικές ή σκληρωτικές οστικές βλάβες σε απεικόνιση
2. Πολλαπλές βλάβες
3. Ψωρίαση ή Πελματοπαλαμιαία φλυκταίνωση (PPP)
4. Βιοψία οστού - άσηπτη με σημεία φλεγμονής, ίνωσης ή σκλήρυνσης

Ελάσσονα:

1. Φυσιολογική γεν. αίματος και καλή κατάσταση υγείας
2. Ελαφρά ή μέτρια αύξηση TKE, CRP
3. Παρατήρηση για πάνω από 6 μήνες
4. Υπερόστωση
5. Αυτοάνοσο νόσημα εκτός ψωρίασης ή PPP
6. Συγγενείς 1^{ου} ή 2^{ου} βαθμού με CNO ή άλλο αυτοάνοσο ή αυτοφλεγμονώδες νόσημα

Σύμφωνα με αυτά για να τεθεί η διάγνωση ο ασθενής θα πρέπει να πληροί 2 μείζονα κριτήρια ή 1 μείζον και 2 ελάσσονα.

Το 2016 διατυπώθηκε και ένα 2^ο σετ κριτηρίων (κριτήρια Bristol):

1. Κλινικά σημεία (πόνος +/- εντοπισμένο οίδημα) χωρίς εστιακά ή γενικευμένα συστηματικά χαρακτηριστικά φλεγμονής ή λοίμωξης

2. Τυπικά απεικονιστικά χαρακτηριστικά:

STIR MRI: οίδημα μυελού, διόγκωση των οστών, λυτικές περιοχές, περιοστική αντίδραση

Απλή ακτινογραφία: Λυτικές περιοχές, Σκλήρυνση, Σχηματισμό νέου οστού

Ενώ θα πρέπει να υπάρχει και ένα από τα παρακάτω:

1. Προσβολή > 1 οστού(ή μόνο η κλείδα) χωρίς σημαντικά αυξημένη CRP (CRP<30 g/L).

2. **Μονοεστιακή νόσος** εκτός από την κλείδα, ή CRP>30 g/L, με **βιοψία οστού** που δείχνει φλεγμονώδεις αλλοιώσεις (πλασματοκύτταρα, οστεοκλάστες, ίνωση ή σκλήρυνση) χωρίς βακτηριακή ανάπτυξη ενώ ο ασθενής δεν βρίσκεται σε αντιβιοτική θεραπεία.

Τα 2 παραπάνω σετ κριτηρίων διαμορφώθηκαν σε μικρό αριθμό ασθενών και δεν έχουν ποτέ αξιολογηθεί.

Μετά από συντονισμένη προσπάθεια του EULAR (European League against Rheumatism) και του ACR (American College of Rheumatology) το 2025 διατυπώθηκαν για πρώτη φορά κριτήρια ταξινόμησης με ευαισθησία 82% και ειδικότητα 98%. Σύμφωνα με αυτά για να ταξινομηθεί ένας ασθενής ως CNO θα πρέπει να πληρούνται οι παρακάτω προϋποθέσεις:

Εισαγωγικά κριτήρια

1. Οστικά άλγη με ή χωρίς μυοσκελετικούς περιορισμούς για > 6 εβδομάδες

2. Ηλικία < 18 ετών

3. Τυπικά ευρήματα σε ακτινογραφία, MRI, CT ή σπινθηρογράφημα χωρίς συμμετοχή αρθρώσεων

Κριτήρια αποκλεισμού

1. Μιμητές (λευχαιμία, λέμφωμα, υποφωσφατασία, σκορβούτο)

2. Αιμοπετάλια <100.000

3. Πολύ υψηλή τιμή LDH

4. Κλινική και εργαστηριακή ανταπόκριση σε αντιμικροβιακή αγωγή

Παράλληλα ο ασθενής θα πρέπει να συγκεντρώσει 55 βαθμούς με βάση τον πίνακα 1. Συνοπτικά μεγαλύτερη βαθμολογία λαμβάνει ένας ασθενής ο οποίος έχει χαρακτηριστική βιοψία, ηλικία > 3 ετών, βλάβες σε κλείδα ή κάτω γνάθο, πολυεστιακές και συμμετρικές βλάβες, κάποια συννοσηρότητα όπως ΙΦΝΕ, δερματικές εκδηλώσεις όπως ψωρίαση, παλαμοπελματιαία φλυκταίνωση, οζώδες ερύθημα, διαπυητική ιδρωταδενίτιδα ή αξονική σπονδυλαρθρίτιδα, Φυσιολογικές τιμές αιμοσφαιρίνης, απουσία πυρετού και μετρίως αυξημένη ΤΚΕ < 60 και CRP<30.

Πίνακας 1. Κριτήρια ταξινόμησης EULAR/ACR 2025

Criteria domains / levels	Score
Bone biopsy^d	
• Signs of inflammation ^e AND fibrosis	17
• Signs of fibrosis only	11
• Signs of inflammation only	9
• No signs of inflammation or fibrosis	0
Age at the onset of symptoms	
• ≥3 y	17
• <3 y	0
Sites of bone lesions based on imaging	
• Clavicle and/or mandible	16
• Sites other than clavicle, mandible, skull, or hand	9
• Skull or hand without clavicle or mandible	0
Distribution pattern of bone lesions based on imaging	
• Multifocal lesions (in ≥2 bones) with symmetrical pattern (bilateral involvement of at least one bone)	9
• Multifocal without any symmetrical pattern of bone involvement	7
• Unifocal without whole-body imaging such as WBMRI, PET/CT performed	3
• Unifocal with whole-body imaging performed	0
Coexisting conditions prior to the diagnosis of CNO	
• Inflammatory bowel disease (IBD)	9
• Cutaneous condition ^f without IBD	8
• Axial arthritis ^g without cutaneous condition or IBD	5
• None	0
Haemoglobin (normal range varies by age)	
• ≥10 g/dL	8
• <10 g/dL	0
Fever (oral/temporal temperature above 38°C and not related to common infections)	
• Absence of fever	8
• Presence of fever	0
Erythrocyte sedimentation rate (normal range: 0-20 mm/h)	
• <60 mm/h	8
• ≥60 mm/h	0
C-reactive protein (normal range: 0-10 mg/L)	
• <30 mg/L	8
• ≥30 mg/L	0

Διαφορική διάγνωση

Σε επίπεδο διαφορικής διάγνωσης θα πρέπει να αποκλειστούν νοσήματα όπως η βακτηριακή οστεομυελίτιδα και οι όγκοι, κυρίως σε περιπτώσεις μονοεστιακής νόσου, παθήσεις, η λευχαιμία η οποία χαρακτηρίζεται από νυχτερινό οστικό πόνο, ηπατοσπληνομεγαλία, λεμφαδενοπάθεια, πυρετό, απώλεια βάρους, ωχρότητα, κυτταροπενία, και βλάστες. και το σκορβούτο το οποίο χαρακτηρίζεται από ουλίτιδα, μώλωπες, μυοσκελετικό πόνο αλλά και σκληρωτικές βλάβες στην MRI καθώς και διαυγείς μεταφυσιακές ζώνες. Συννοσηρότητα της CNO καθώς και πάθηση από την οποία πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί είναι η νεανική ινομυαλγία. Στη διαφορική διάγνωση περιλαμβάνονται επίσης η ιστοκυττάρωση Langerhans όπου θα συναντήσουμε μονοεστιακή βλάβη συνήθως στο κρανίο με υπερυψωμένο, μαλακό και ευαίσθητο σημείο, οστεολυτικές αλλοιώσεις με μοτίβο "punch-out" και θετική χρώση CD1a στη βιοψία οστού καθώς και η σπανιότερη Non Langerhans Cell Histiocytosis. Μονογονιδιακά σύνδρομα στα οποία εκδηλώνεται CNO είναι το Majeed Syndrome, ένα αυτοσωματικό υπολειπόμενο νόσημα, που οφείλεται στη μετάλλαξη του γονιδίου LPIN2 (loss of function) και χαρακτηρίζεται από πρώιμη CNO και δυσερυθροποιητική αναιμία, το DIRA, επίσης αυτοσωματικό υπολειπόμενο νόσημα το οποίο χαρακτηρίζεται από τη μετάλλαξη στο γονίδιο IL1RN το οποίο είναι υπεύθυνο για την κωδικοποίηση του ανταγωνιστή του υποδοχέα IL-1 και το PAPA (Pyogenic Arthritis, Postulosis, Acne), ένα αυτοσωματικό επικρατές νόσημα.

Θεραπεία

Θεραπεία πρώτης γραμμής είναι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), όπως:

- **Ναπροξένη:** 10–20 mg/kg/ημέρα σε δύο δόσεις, μέγιστη δόση 1000 mg/ημέρα.
- **Ιβουπροφαίνη:** 30–40 mg/kg/ημέρα σε τρεις δόσεις, μέγιστη δόση 3200 mg/ημέρα.
- **Σελεκοξίμπη** (για ηλικίες 2 ετών και άνω):
 - 10–25 kg: 100 mg ανά δόση, δύο φορές την ημέρα.
 - >25 kg: 200 mg ανά δόση, δύο φορές την ημέρα.
- **Δικλοφενάκη:** 2–3 mg/kg/ημέρα σε τρεις δόσεις, μέγιστη δόση 150 mg/ημέρα.
- **Ινδομεθακίνη:** 1–3 mg/kg/ημέρα σε 2–3 δόσεις, μέγιστη δόση 200 mg/ημέρα.
- **Μελοξικάμη:** 0.125–0.25 mg/kg/ημέρα, μία φορά την ημέρα, μέγιστη δόση 15 mg/ημέρα.
- **Πιροξικάμη (Feldene):** 0.2–0.3 mg/kg/ημέρα, μία φορά την ημέρα, μέγιστη δόση 20 mg/ημέρα.

Δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τη διάρκεια της θεραπείας, ωστόσο σε μελέτες τα ΜΣΑΦ έχουν χρησιμοποιηθεί ακόμα και για 12 συνεχόμενους μήνες. Σε μια προοπτική μελέτη με τη συμμετοχή 37 ασθενών επιτεύχθηκε κλινική ύφεση στη 43% των ασθενών στους 6 μήνες και στο 62% στους 12 μήνες, Ακτινολογική ύφεση επιτεύχθηκε στο 14% στους 6 μήνες και 27% στους 12 μήνες. Σε άλλη αναδρομική μελέτη με τη συμμετοχή 56 ασθενών επιτεύχθηκε κλινική ύφεση στο 100% των ασθενών μετά από 3 μήνες χρήσης ΜΣΑΦ αλλά υποτροπή στο 50% των ασθενών στα 2.4 έτη.

Δεύτερης γραμμής θεραπείες είναι τα συμβατικά ανοσοτροποποιητικά όπως η Μεθοτρεξάτη, η σουλφασαλαζίνη, τα βιολογικά ανοσοτροποποιητικά της κατηγορίας των αντι-TNF-α, ενώ τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο τα διφωσφονικά και κυρίως το ζολεδρονικόξυ και η παμιδρονάτη. Δεν υπάρχουν συγκριτικές μελέτες για το πιο φάρμακο είναι πιο αποτελεσματικό, ωστόσο σε μια μελέτη του 2012 φάνηκε ότι τα αντι-TNF-α, υπερτερούν έναντι των συμβατικών ανοσοτροποποιητικών. Σε περιπτώσεις εκτεταμένης προσβολής έχει χρησιμοποιηθεί και ο συνδυασμός αντι-TNF- α και διφωσφονικών.

Λαμβάνοντας υπόψη τη παθοφυσιολογία της νόσου και τον κομβικό ρόλο της IL-1β, είναι αναμενόμενο να σε ανθεκτικές περιπτώσεις, να έχει δοκιμαστεί και η αναστολή του συγκεκριμένου μονοπατιού. Εκτός από αναφορές περιστατικών, σε μια σειρά με 9 παιδιατρικούς ασθενείς η χορήγηση του Anakinra, ενός συνθετικού ενδογενούς ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1, οδήγησε σε βελτίωση του πόνου και του ελέγχου της συστηματικής φλεγμονής, με τα αποτελέσματα στη βελτίωση των ακτινολογικών βλαβών να είναι μεικτά.

Πρόγνωση

Σχετικά με την πρόγνωση μελέτη έδειξε ότι περίπου στο 40% των ασθενών επιτεύχθηκε πλήρης ύφεση της νόσου σε βάθος 4 ετών. Αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες για την επίτευξη ύφεσης θεωρούνται το ανδρικό φύλο, η παρουσία πολυεστιακής νόσου, η ύπαρξη κάποιας συννοσηρότητας, οι αυξημένες τιμές CRP και η ύπαρξη θετικού οικογενειακού ιστορικού σχετιζόμενου νοσήματος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **Giedion A, Holthusen W, Masel LF**, et al. Subacute and chronic “symmetrical” osteomyelitis. *Ann Radiol.* 1972;15(3):329–42
2. **Bjorksten B, Gustavson KH, Eriksson B**, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and pustulosis palmoplantaris. *J Pediatr.* 1978;93(2):227–31.
3. **Jansson A, Renner ED, Ramser J**, et al. Classification of non-bacterial osteitis: retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Jan;46(1):154-60.
4. **Jansson AF, Grote V**, ESPED Study Group. Nonbacterial osteitis in children: data of a German incidence surveillance study. *Acta Paediatr.* 2011 Aug;100(8):1150-7.
5. **Aden S, Wong S, Yang C**, et al. Increasing cases of chronic nonbacterial osteomyelitis in children: a series of 215 cases from a single tertiary referral center. *J Rheumatol.* 2022 Aug;49(8):929-34.
6. **Schnabel A, Range U, Hahn G**, et al. Unexpectedly high incidences of chronic non-bacterial as compared to bacterial osteomyelitis in children. *Rheumatol Int.* 2016 Dec;36(12):1737-45.
7. **Zhao Y, Ferguson PJ**, et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis and chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children. *Pediatr Clin North Am.* 2018 Aug;65(4):783-800.
8. **Koné-Paut I, Mannes I, Dusser P**, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) and juvenile spondyloarthritis (JSpA): To what extent are they related? *J Clin Med.* 2023 Jan 5;12(2):453.
9. **Arnoldi AP, Schlett CL, Douis H**, et al. Whole-body MRI in patients with non-bacterial osteitis: Radiological findings and correlation with clinical data. *Eur Radiol.* 2017 Jun;27(6):2391-9.
10. **Zhao Y, Sato TS, Nielsen SM**, et al. Development of a scoring tool for chronic nonbacterial osteomyelitis magnetic resonance imaging and evaluation of its interrater reliability. *J Rheumatol.* 2020 May 1;47(5):739-47.
11. **Roderick MR, Shah R, Rogers V**, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) - advancing the diagnosis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016 Aug 30;14(1):47.
12. **ACR/EULAR CNO Classification Criteria Working Group**. New classification criteria for chronic nonbacterial osteomyelitis. *Ann Rheum Dis.* 2025.
13. **Borzutzky A, Stern S, Reiff A**, et al. Pediatric chronic nonbacterial osteomyelitis. *Pediatrics.* 2012 Nov;130(5):e1190-7.
14. **Pardeo M, Marafon DP, Messia V**, et al. Anakinra in a cohort of children with chronic nonbacterial osteomyelitis. *J Rheumatol.* 2017 Aug;44(8):1231-8.
15. **Wipff J, Costantino F, Lemelle I**, et al. A large national cohort of French patients with chronic recurrent multifocal osteitis. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Apr;67(4):1128-37.