

Autoinflammatoriske knoglesygdomme i barnealderen

Agnes Ziobrowska Bech & Troels Herlin

STATUSARTIKEL

Børneafdelingen, Aarhus
Universitetshospital

Ugeskr Læger
2014;176:V12130742

Kronisk nonbakteriel osteomyelitis (CNO) er en ikke-infektøs inflammatorisk knoglesygdom, der har ukendt ætiologi og primært rammer børn og unge voksne. Sygdommen hører til de autoinflammatoriske sygdomme og karakteriseres ved mono- og multifokale knoglelæsioner, som medfører smerte og lokal hævelse og har et uforudsigeligt forløb med periodevis forværring og ofte spontan bedring. I forhold til nomenklatur er der endnu ikke konsensus. Anvendte betegnelser for sygdommen er, ud over CNO, kronisk, rekurrent, multifokal osteomyelitis (CRMO), ikke-bakteriel ostitis og akut/kronisk ikkebakteriel ostitis. Såfremt der er tale om multifokale læsioner, har betegnelsen CRMO fortrinsvis været anvendt, men i erkendelsen af at tilfælde med kun en enkelt fokal læsion ikke kan skelnes fra de multifokale tilfælde, bruges betegnelsen CNO mere og mere [1, 2]. Den gennemsnitlige debutalder er 9-11 år, og piger rammes oftere end drenge [1-3]. Diagnostiske kriterier er ikke valideret, men er bl.a. foreslået i retrospektive studier [1, 2]. Diagnosen baseres på en kombination af kliniske, radiologiske og histopatologiske fund. Der findes ingen diagnostisk test for CNO, og sygdommen skal udelukkes fra andre differentialdiagnoser som bakteriel osteomyelitis, knogletumorer, lymfomer og Langerhanscellehistiocytose. CNO dækker ud over betegnelsen CRMO også andre autoinflammatoriske knoglesygdomme som synovitis, akne, pustulose, hyperostose, osteitis (SAPHO)-syndrom, Majeeds syndrom, *deficiency of interleukin-1 receptor antagonist* (DIRA) og kerubisme, som vil blive omtalt her.

SPORADISK KRONISK NONBAKTERIEL OSTEOMYELITIS

Sygdommen blev først beskrevet af *Giedion* i 1972 under betegnelsen subakut og kronisk rekurrent osteomyelitis [3]. Betegnelsen CRMO blev først indført af *Probst et al* i 1976 [4]. Tidligere har det været debatteret, om CNO kunne være udløst af infektion, men resultaterne af omfattende mikrobiologiske analyser har ikke kunnet støtte en mikrobiel patogenese [5]. Siden en infektøs ætiologi ikke foreligger, og sygdommen ikke er relateret til autoantistoffer og/eller autoreaktive T-celler, har det medført, at man betragter CNO som en autoinflammatorisk sygdom [6]. Det er for nylig blevet påvist, at interleukin (IL)-10 ekspressionen er nedsat i monocytter fra patienter med CNO, hvilket kunne lede til en ubalance af et

inflammatorisk signal med øget niveau af tumornekrosefaktor (TNF)-alfa og IL-6 [7]. Inflammationsmarkører som sænkingsreaktionen og C-reaktivt protein-niveau kan være påvirket i varierende grad, men specifikke biomarkører foreligger ikke.

Det estimeres, at 1-5 ud af 10.000 europæere lider af sygdommen [8]. Klinisk viser CNO sig med knoglesmerter med eller uden lokal hævelse og varme samt monofokale eller multiple læsioner, der har et kronisk og/eller et rekurrent forløb. Hos børn og unge er lokalisationen af knoglelæsionerne typisk metafysært i de lange rørknogler samt i mandibel, sternum, klavikel, vertebrae og bækken [1, 2, 4].

Konventionel røntgenundersøgelse kan vise osteolytiske eller osteosklerotiske læsioner, men kan i den tidlige fase vise normale forhold [9]. MR-skanning er særdeles velegnet til at afsløre de osteomyelitiske læsioner med, endda allerede på et tidligt trin, hvor der ses knogleødem, før de osteolytiske eller skleroserende forandringer opstår [9, 10]. Desuden kan man ved MR-skanning påvise associerede detaljer som periosteitis, bløddelsinflammation og ledvæskeansamling, som er fund, der ofte underestimeres ved almindelig røntgenundersøgelse. Da CNO er en systemisk sygdom, som afficerer multiple knogler, har knoglescintigrafi (^{99m}Tc -mærket methylen-difosfonat-knoglescintigrafi) været anvendt, og man har ofte fundet klinisk symptomfri læsioner. Dog kan opladning i væksthonen hos et endnu ikke udvokset barn være svær at skelne fra metafysære forandringer set ved CRMO, hvorfor MR-skanning tit foretrækkes [11]. Helkrops-MR-skanning anvendes nu i stigende grad, både initialt i forløbet for at sikre afsløring af ikkesymptomgivende læsioner [2, 12, 13] og som led i opfølgning af et behandlingsforløb (**Figur 1**). Ved knoglebiopsi finder man uspecifikke, histopatologiske forandringer med dominans af polymorfkernede leukocytter i det tidlige stadie og senere fortrinsvis plasmacelle- og lymfocytinfiltration samt evt. knogleresorption og reaktiv skleroserende knogledannelse [6]. Som led i diagnostikken er radiologi og biopsi vigtige redskaber til udelukkelse af differentialdiagnoser, som bl.a. malign sygdom og infektøs osteitis.

Ekstraossøse organer som huden, øjnene, gastro-intestinalkanalen og lungerne kan også afficeres ved CRMO, og association med andre inflammatoriske

sygdomme, såsom psoriasis vulgaris, pustulosis palmoplantaris, inflammatorisk tarmsygd om (især mb. Crohn), arthritis, pyoderma gangraenosum og mb. Sweet kan ses [1-3].

Behandlingen af CRMO er ikke standardiseret, og terapeutiske anbefalinger er stadig omdiskuterede. Hovedmålet med behandling er at lindre kliniske symptomer som smerte, hævelse og funktionsbegrænsning, at forhindre progression og at fremme heling. Internationalt godkendte kliniske retningslinjer for behandling af CRMO foreligger ikke. Nonsteroid e antiinflammatoriske stoffer (NSAID) bruges oftest som førstevalgspræparater for at reducere knoglesmerterne. Således fandt *Beck et al.*, at 51% af patienterne var symptomfrie efter 12 måneder ved behandling med NSAID [14]. I et stort materiale om CRMO fandt *Borzutzky et al.* dog, at kun 13% opnåede remission på NSAID alene [15]. Ved vedvarende symptomer har en række antiinflammatoriske medikamina været anvendt, bl.a. systemiske kortikosteroider (prednisolon), azathioprin, *sulfasalazin* og methotrexat, dog uden sikker overbevisende effekt. Anti-TNF-behandling har været anvendt i mindre, åbne behandlingsserier, men effekten har været noget vekslende [15, 16]. Intravenøs behandling med pamidronat (bisfosfonat) har vist hurtig smertereduktion og MR-skannings-verificeret heling af knoglelæsionen, men varigheden af behandlingen er endnu uafklaret [17-19].

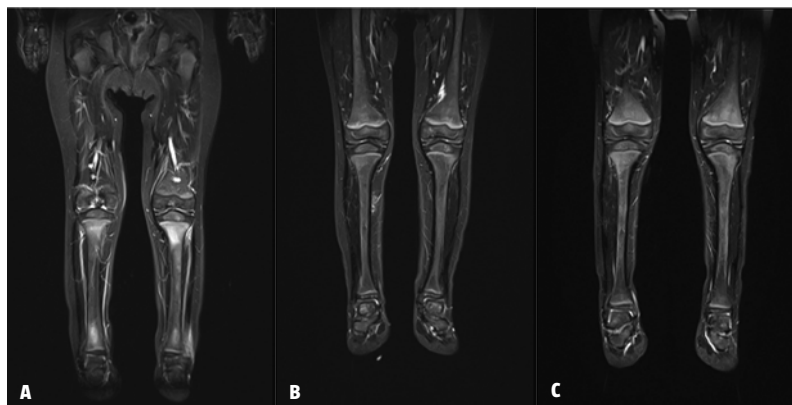
SYNOVITIS, AKNE, PUSTULOSE, HYPEROSTOSE, OSTEITIS-SYNDROM

SAPHO er et akronym for en sjælden reumatisk sygdom, hvor hud og knogler primært er afficeret. Tilstanden blev først beskrevet af *Chamot et al.* i 1987. Prævalensen er ofte nævnt at være under 1:10.000, men dette tal er sandsynligvis undervurderet på grund af udfordringen i at stille den korrekte diagnose, da symptomerne kan variere [20]. Flere er af den opfattelse, at CRMO og SAPHO i grunden er den samme sygdom, som viser sig i forskellige aldersgrupper – CRMO i barnealderen og SAPHO hos voksne [20]. SAPHO er for nylig også blevet beskrevet hos børn [21], men de fleste patienter er voksne med en gennemsnitsalder på 32 år. I nye studier har man påvist en overaktivering af polymorfkernede leukocytter ved SAPHO. Det er beskrevet, at patienter med SAPHO udvikler spondylartropati på lang sigt, men andelen af humant leukocytantigen-B27-positive blandt patienter med SAPHO er kun 4-18% [22].

Typisk findes knoglelæsionerne lokaliseret til forreste brystvæg (klavikel, sternum og sternoklavikulærlæd), men hele skelettet kan være involveret. Billeddiagnostisk kan læsionerne initialt ses som

FIGUR 1

MR-skanning af en patient med kronisk, rekurrent, multifokal osteomyelitis-forandringer ved Majeeds syndrom før og efter behandling med anti-interleukin-1-antistof (canakinumab). Billedet er taget med *coronary short tau inversion recovery*-sekvens. A. Før behandling. B. Fire måneder efter behandling. C. Tolv måneder efter behandling.



osteolytiske forandringer med eller uden skleroserende kant, ofte ledsaget af periosteal reaktion. Senere udvikles der tiltagende sklerosering af læsionerne [20]. Behandlingen er som ved CRMO empirisk, idet der pga. sygdommens sjældenhed ikke findes kontrollerede studier. Behandlingen sigter primært mod smertelindring, hvor NSAID oftest er førstevalg. Glukokortikoider giver ofte symptomlindring, men effekten er ikke varig. Der er rapporteret om lovende resultater ved behandling med TNF-hæmmer eller bisfosfonater [20].

MAJEEDS SYNDROM

Majeeds syndrom (Online Mendelian Inheritance in Man #609628) er en sjælden, autosomt recessiv arvelig lidelse, hvor der hos patienterne udvikles kronisk rekurrent multifokal osteomyelitis meget tidligt (før toårsalderen). Lidelsen viser sig også ved mikrocytær kongenit dyserythropoietisk anæmi og neutrofil



FAKTABOKS

Kronisk nonbakteriel osteomyelitis (CNO) er en autoinflammatorisk knoglesygdom med et uforudsigeligt og smertefuldt forløb.

CNO er hos omkring 20% af patienterne associeret med psoriasis og inflammatorisk tarmsygd om.

MR-skanning er særdeles velegnet til at afsløre de osteomyelitiske læsioner.

Der er nye behandlingsmuligheder for de arvelige former for CNO: Majeeds syndrom, *deficiency of interleukin-1 receptor antagonist* og kerubisme.

TABEL 1

Kliniske og genetiske fund ved autoinflammatoriske knoglesygdomme.

	CNO	Majeeds syndrom	DIRA	Kerubisme	SAPHO-syndrom
Arvegang	Ukendt	Autosomal recessiv	Autosomal recessiv	Autosomal dominant	Ukendt
Gendefekt	Ukendt	<i>LPIN2</i>	<i>IL1RN</i>	<i>SH3BP2</i>	Ukendt
Debutalder	Typisk 7-14 år	Neonatalalder	Neonatalalder	Typisk 2-5 år	Fra pubertet
Knoglelokalisering	Metafysært lange rørknogler, vertebrae, klavikel, sternum, pelvis	Metafysært lange rørknogler, små led i hænder og fødder	Metafysært lange rørknogler, costae	Mandiblen, Sjældent andre knogler	Som CNO
Ekstraosøse forandringer	Pustulosis palmoplantaris, psoriasis, IBD, arthritis	Kongenit dyserythropoietisk anæmi, neutrofil dermatosis, hepatomegali, ledkontrakturer	Generaliseret pustulose, periosteitis, RDS	Cervikal glandelsvulst	Svær akne, pustulosis palmoplantaris, psoriasis

CNO = kronisk nonbakteriel osteomyelitis; DIRA = *deficiency of interleukin-1 receptor antagonist*; IBD = kronisk inflammatorisk tarmsygdom; RDS = *respiratory distress syndrome*; SAPHO = synovitis, akne, pustulose, hyperostose, osteitis.

dermatose [23]. Syndromet er koblet til en mutation i *LPIN2*, som koder for lipin-2-proteinet [24]. Sygdommen har et noget sværere forløb end de fleste tilfælde af CRMO og kan være ledsaget af periodisk feber. Lipin-2-proteinet formodes at spille en rolle i lipidstofskiftet, men der savnes en forklaring på, hvilken rolle proteinet spiller i forhold til den autoinflammatoriske fænotype af Majeeds syndrom. Det er påpeget, at mutationer i *LPIN2* påvirker fosfatidinsyrefosfatidaseaktivitet af lipin-2-proteinet, hvilket reducerer dets evne til at defosforilere fosfatidinsyre til diacylglycerol [25]. Fedtsyre kan inducere et proinflammatorisk respons via signal gennem *toll-like-receptor*-aktivering og inducere aktivitet i *nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain containing protein 3*-inflammasomet [26]. Sygdommen har tidligere været refraktær over for immunosupprimerende behandling. For nylig er det påvist, at behandling med IL-1-hæmmer har en eklatant og varig virkning ved Majeeds syndrom, hvilket tyder på, at *LPIN2*-mutationen er koblet til øget inflammasomaktivitet ved denne sygdom [27].

DEFICIENCY OF INTERLEUKIN-1-RECEPTOR ANTAGONIST

DIRA blev beskrevet første gang i 2009 hos ni børn, hvor sygdommen hos alle debuterede med nonbakteriel multifokal osteomyelitis og periosteitis i neonatalperioden samtidig med pustuløs udslæt og hos flere respiratorisk *distress*, ledhævelse og ømhed [28]. DIRA er en autoinflammatorisk sygdom, der er baseret på en homozygot mutation af *IL1RN*, som koder for interleukin-1-receptorantagonisten. Røntgenologisk ses der en karakteristisk udvidelse af de forreste kostale ender, periosteal elevation ved lange rørknogler og multifokale osteolytiske læsioner. Behandling med kortikosteroider kan kun delvist redu-

cere symptomerne, hvorimod behandling med IL-1-receptorantagonisten anakinra har en eklatant effekt med mulighed for remission inden for få dage [28].

KERUBISME

Kerubisme (Online Mendelian Inheritance in Man #118400) er karakteriseret ved markant, bilateral hævelse af mandiblen som følge af osteolytiske forandringer og debuterer oftest hos børn under skolealderen (2-5-årige). Der ses ofte i mandiblen en ekspansion af dysplastisk fibrøst væv, som leder til karakteristiske morfologiske ændringer med pluskæbet barnligt ansigt, som det er beskrevet hos keruber i det gamle testamente. I puberteten kan der ses regression af forløbet. Evt. kan også maksillen været involveret. Histologisk ses der osteolyse med flerkerne osteoklastlignende kæmpeceller. Sygdommen er autosomt dominant arvelig, og der forekommer en høj frekvens af de novo-mutationer i det SH3-domænebindende protein 2 (*SH3BP2*)-gen på kromosom 4p16.3 [29]. *SH3BP2* er vigtig for differentieringen af osteoklasten, og mutationer i *SH3BP2* kan derfor være koblet til abnorm osteoklastfunktion, hvilket stemmer overens med, at der ved kerubisme ses abnorm osteolyse og knogleremodellering. Den fænotypiske ekspressivitet er meget variabel inden for de ramte familier. Indtil for nylig har behandlingen været refraktær, men dyreeksperimentelle studier har vist, at TNF-inhibition kan være en effektiv behandling [30].

KONKLUSION

CNO er en autoinflammatorisk knoglebetændelse uden relation til infektiøs årsag og uden tegn på malignitet. Det er en systemisk sygdom, som også kan ramme andre organer end knoglerne, og der kan ses

relation til psoriasis og inflammatorisk tarmsygdom. Gennem de senere år har behandling med bisfosfonat og TNF-hæmmere kunnet vise et godt respons. Sygdommen kan også være en del af et genetisk syndrom som ved DIRA eller Majeeds syndrom. For nylig har specifik behandling med IL-1-receptorantagonisten anakinra vist en eklatant effekt ved begge syndromer

SUMMARY

Agnes Ziobrowska Bech & Troels Herlin:

Autoinflammatory bone disorders in childhood

Ugeskr Læger 2014;176:V12130742

Chronic non-bacterial osteomyelitis (CNO) is an autoinflammatory disease with unpredictable, painful courses of osteolytic lesions in the bones. CNO is frequently associated with psoriasis and inflammatory bowel disease. In cases with multifocal lesions the term chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) is preferably used. SAPHO (synovitis, acne, pustulosis palmoplantaris, hyperostosis and osteitis) syndrome is regarded as CRMO in adults. New knowledge of the hereditary forms like Majeed syndrome, deficiency of IL-1-receptor antagonist and cherubism is described.

KORRESPONDANCE: Agnes Ziobrowska Bech, Børneafdelingen, Aarhus Universitetshospital, Brendstrupgaardsvej 100, 8200 Aarhus N. E-mail: agnezio@rm.dk
ANTAGET: 4. april 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 28. juli 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- 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;46:154-60.
- Bech AZ, Fiirgaard B, Heuck C et al. Ten year review of Danish children with chronic non-bacterial osteitis. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:974-9.
- Giedion A, Holthusen W, Masel LF et al. Subacute and chronic symmetrical osteomyelitis. *Ann Radiol* 1972;15:329-42.
- Probst FP. Chronic multifocal cleido-metaphyseal osteomyelitis of childhood. *Acta Radiol* 1976;17:531-7.
- Girschick HJ, Huppertz HJ, Harmsen R et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: diagnostic value of histopathology and microbial testing. *Hum Pathol* 1999;30:59-65.
- Ferguson PJ, El-Shanti H. Autoinflammatory bone disorders. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:492-8.
- Hofmann SR, Schwarz T, Möller 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.
- www.printo.it (5. mar 2014).
- Khanna G, Sato TSP, Ferguson P. Imaging of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Radiographics* 2009;29:1159-77.
- Jurik AG, Egund N. MRI in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Skeletal Radiol* 1997;26:230-8.
- Morbach H, Schneider P, Schwarz T et al. Comparison of magnetic resonance imaging and ^{99m}Tc-labelled methylene diphosphonate bone scintigraphy in the initial assessment of chronic non-bacterial osteomyelitis of childhood and adolescents. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:578-82.
- Guerin-Pfiffer S, Guillaume-Czitrom S, Tammam S et al. Evaluation of chronic recurrent multifocal osteitis in children by whole-body magnetic resonance imaging. *Joint Bone Spin* 2012;79:616-20.
- Kennedy MT, Murphy T, Murphy M et al. Whole body MRI in the diagnosis of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Orthopaed Traumatol* 2012;98:461-4.
- Beck C, Morbach H, Beer M et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis in childhood: prospective follow-up during the first year of anti-inflammatory treatment. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R74.
- Borzutzky A, Stern S, Reiff A et al. Pediatric chronic nonbacterial osteomyelitis. *Pediatrics* 2012;130:e1190-7.
- Twilt M, Laxer RM. Clinical care of children with sterile bone inflammation. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:424-31.
- Miettunen 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.
- Morbach H, Stenzel M, Girschick HJ. Bisphosphonate treatment for patients with chronic nonbacterial osteomyelitis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4:570-1.
- Hospach T, Langendoerfer M, von Kalle T et al. Spinal involvement in chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) in childhood and effect of pamidronate. *Eur J Pediatr* 2010;169:1105-11.
- Ngyen MT, Borchers A, Selmi C et al. The SAPHO syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2012;42:254-65.
- Beretta-Piccoli BC, Sauvain MJ, Gal I et al. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome in childhood: a report of ten cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2000;159:594-601.
- Rohekar G, Inman RD. Conundrums in nosology: synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome and spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2006;55:665-9.
- Majeed HA, 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.
- Ferguson PJ, Chen S, Tayeh MK et al. Homozygous mutations in LPIN2 are responsible for the syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia (Majeed syndrome). *J Med Genet* 2005;42:551-7.
- Donkor J, Zhang P, Wong S et al. A conserved serine residue is required for the phosphatidate phosphatidase activity but not the transcriptional co-activator functions of lipin-1 and lipin-2. *J Biol Chem* 2009;284:29968-78.
- Herlin T, Sørensen N, Veirum J. Hereditary periodical fever syndromes. *Ugeskr Læger* 2011;173:68-73.
- Herlin T, Fiirgaard B, Bjerre M et al. Efficacy of anti-IL-1 treatment in Majeed syndrome. *Ann Rheum Dis* 2013;72:410-3.
- Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ et al. An autoinflammatory disease due to homozygous deletion of the IL1RN locus. *N Engl J Med* 2009;360:2438-44.
- Ueki Y, Tiziani V, Santanna C et al. Mutations in the gene encoding c-Abl-binding protein SH3BP2 cause cherubism. *Nat Genet* 2001;28:125-6.
- Novack DV, Faccio R. Jawing about TNF: new hope for cherubism. *Cell* 2007;128:15-7.