

Przewlekłe zapalenie zuchwy jako pierwszy objaw przewlekłego nawracającego wieloogniskowego zapalenia kości i szpiku (CRMO) – opis przypadku

¹Zespół Poradni Specjalistycznych: Poradnia Stomatologiczna dla Dzieci, Poradnia Chirurgii Stomatologicznej dla Dzieci i Dorosłych, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Kierownik Zespołu Poradni: mgr Agnieszka Pieniak

²Klinika i Poliklinika Reumatologii Wieków Rozwojowego, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, Warszawa

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Lidia Rutkowska-Sak

³Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Kierownik Kliniki: prof. Janusz Książczyk

SŁOWA KLUCZOWE

CRMO, zapalenie zuchwy, diagnostyka

STRESZCZENIE

Przewlekłe nawracające wieloogniskowe zapalenie kości i szpiku (ang. *chronic recurrent multifocal osteitis* – CRMO) jest rzadką jednostką chorobową o nieznannej etiologii występującą głównie u dzieci w wieku 4-14 lat. Charakteryzuje się nawracającymi epizodami zapalenia kości bez uchwytnej przyczyny trwającymi od kilku miesięcy do kilku lat. Rozwijają się zazwyczaj w przynasadach kości długich. Bardzo rzadko zmiany pierwotne jako pojedyncze izolowane ogniska występują w zuchwie. Do objawów klinicznych CRMO należą: bóle kostne, obrzęki tkanek miękkich, zaczerwienienie skóry, łagodna gorączka. Diagnostyka choroby jest trudna. Obejmuje liczne badania laboratoryjne i obrazowe. W celu wykluczenia etiologii infekcyjnej i nowotworowej zmian wskazane jest wykonanie biopsji tkanek. Przebieg choroby jest długotrwały i występuje z okresami zaostrzeń i remisji, a rokowanie jest niepewne. W leczeniu CRMO jako leki pierwszego rzutu zalecane są niesterydowe leki przeciwzapalne oraz empiryczna antybiotykoterapia, a w przypadku braku poprawy kortykosterydy.

Analizowany przypadek dotyczy 10-letniego chłopca, u którego wystąpiło zapalenie zuchwy jako pierwszy objaw przewlekłego nawracającego zapalenia kości i szpiku (CRMO). Zmiany w zuchwie mogą być pierwszym objawem przewlekłego nawracającego zapalenia kości. Niespecyficzny początek i zróżnicowany obraz kliniczny opóźniają postawienie rozpoznania. Wczesna diagnostyka umożliwiła szybkie wdrożenie leczenia, co zapobiegło powikłaniom.

WSTĘP

Przewlekłe nawracające wieloogniskowe zapalenie kości i szpiku (ang. *chronic recurrent multifocal osteitis* – CRMO) po raz pierwszy zostało opisane w 1972 roku przez Giedioną i wsp. (1). Jest to rzadka jednostka chorobowa o nieznannej etiologii, która stanowi 2-5% wszystkich zapaleń kości (2). Występuje najczęściej u dzieci w wieku 4-14 lat i młodych dorosłych. W piśmiennictwie zostały odnotowane jednak także przypadki zachorowań dorosłych pacjentów. Zdecydowanie

częściej występuje u płci żeńskiej niż męskiej (stosunek 5:1), a częstotliwość zachorowań na CRMO jest podobna u wszystkich ras (3, 4). CRMO charakteryzuje się nawracającymi epizodami zapalenia kości bez określonego czynnika infekcyjnego. Choroba trwa od kilku miesięcy do nawet kilku lat, przebiega z okresami zaostrzenia oraz remisji, z tendencją do samoograniczania się procesu zapalnego (3). Zmiany mogą występować w każdej lokalizacji: w kręgach, kościach miednicy, śródręcza, śródstopia, mostku, obojczykach, ale

w największej liczbie przypadków klinicznych rozwija się w przynasadach kości długich – głównie w kościach udowych i piszczelowych (5, 6). Rzadko występują w żuchwie, obserwowane są wówczas jako pojedyncze, izolowane ognisko (7, 8). Etiologia choroby nie jest do końca poznana, ale w dostępnym piśmiennictwie dużo uwagi poświęca się czynnikom genetycznym, autoimmunologicznym i bakteryjnym (3). Objawami klinicznymi CRMO są: stopniowo narastające bóle kostne, miejscowa bolesność, obrzęki tkanek miękkich, zaczerwienienie skóry i łagodna gorączka. Z powodu znacznego nasilenia natężenie bólu może ograniczać aktywność pacjenta, a niejednokrotnie staje się przyczyną hospitalizacji (4). CRMO zazwyczaj występuje jako pojedyncze schorzenie, ale istnieją przypadki występowania przewlekłego nawracającego wieloogniskowego zapalenia szpiku i kości z chorobami zapalnymi o cechach autoimmunizacji, np. z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego czy chorobą Leśniowskiego-Crohna (9-11). Zgodnie z najnowszym piśmiennictwem uważa się, że CRMO jest pediatrycznym wariantem zespołu SAPHO (*synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis*) występującego u dorosłych, którego objawami klinicznymi są: zapalenie błony maziowej stawów, trądzik, łuszczyca krostkowa dłoni i stóp, nadmierny rozrost kości oraz ich zapalenie (3). Ze względu na niejasny obraz kliniczny i przebieg choroby ustalenie rozpoznania CRMO jest trudne i wymaga różnicowania z chorobami nowotworowymi układu kostnego, chorobami infekcyjnymi i autoimmunizacyjnymi (3). Diagnostyka schorzenia obejmuje wykonanie licznych badań laboratoryjnych (badania serologiczne, mikrobiologiczne) i obrazowych (badania radiologiczne, w tym scyntygrafia kośćca całego ciała, CT, rezonans magnetyczny). W celu wykluczenia procesu infekcyjnego i nowotworowego niezbędne jest wykonanie biopsji tkanek (12-14). Leczenie CRMO jest empiryczne. Pomimo jałowego przebiegu choroby przeważnie stosuje się długotrwałą antybiotykoterapię, która nie przynosi oczekiwanego rezultatu, aczkolwiek wspomaga terapię (15). Jako leki pierwszego rzutu zaleca się niesterydowe leki przeciwzapalne. W przypadku braku poprawy do leczenia dołącza się glikokortykosterydy stosowane systemowo. Obecnie zwłaszcza przy wieloogniskowym występowaniu zmian chorobowych wielu badaczy wiąże duże nadzieje z terapią bisfosfonianami. U dzieci stosuje się dożylnie, cykliczne wlewy kwasu pamidronowego. Stwierdzono, że szybko i znacząco zmniejsza on ból, obniża parametry stanu zapalnego w surowicy krwi oraz powoduje regresję zmian zapalnych kości, potwierdzoną w rezonansie magnetycznym (16).

OPIS PRZYPADKU

Dziesięcioletni pacjent w styczniu 2015 roku został przyjęty do Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” z powodu wystąpienia gorączki w trakcie leczenia trzeciego epizodu zapalenia ślinianki przyusznej lewej. Na podstawie wywiadu ustalono, że dziecko pochodzi z ciąży trzeciej (porodu

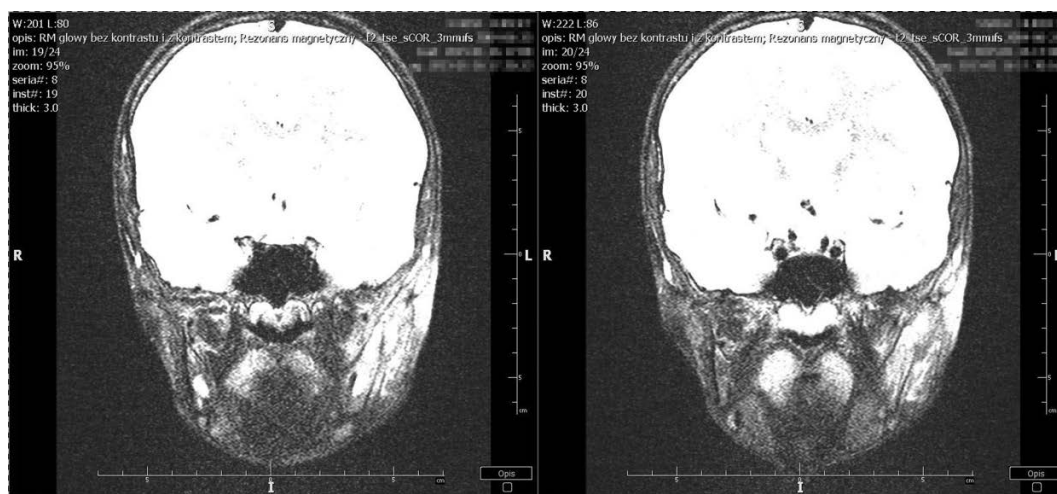
drugiego) powikłanej anemią hemolityczną leczoną sterydami u matki, rozwiązanej poprzez cięcie cesarskie. Stan noworodka oceniono na 10 pkt w skali Apgar. Po porodzie stwierdzono u dziecka szmer nad sercem. W badaniu echokardiograficznym serca zdiagnozowano niewielki tętniak przegrody międzyprzedsionkowej (IAS) bez ewidentnych cech wtórnych przecieku. Chłopiec choruje na astmę oskrzelową, alergiczny nieżyt nosa od 2004 roku. W okresie od kwietnia do czerwca 2016 roku był diagnozowany w Klinice Gastroenterologii IPCZD z podejrzeniem choroby Hirschsprunga z powodu przewlekłych zaparć z negatywnym wynikiem. Mama chłopca choruje na zespół Sjögrena. We wrześniu 2014 roku chłopiec zgłaszał dolegliwości bólowe w okolicy gałęzi żuchwy po stronie lewej, którym towarzyszyły obrzmienie lewego policzka, szczękostisk i podwyższona temperatura ciała. Na podstawie obrazu klinicznego oraz badania ultrasonograficznego ślinianek przyusznych i podżuchwowych lekarz laryngolog postawił rozpoznanie zapalenia ślinianki przyusznej lewej. Chłopiec leczony był antybiotykoterapią skojarzoną: azytromycyną, penicyliną, klindamycyną, po której dolegliwości bólowe oraz obrzmienie ustąpiły. W grudniu 2014 roku miał miejsce drugi epizod choroby przebiegający ze stanem podgorączkowym, obrzmieniem i bólem ślinianki przyusznej lewej. Laryngolog zalecił klindamycynę i metronidazol, uzyskując poprawę stanu ogólnego i miejscowego pacjenta. W styczniu 2015 roku ponownie wystąpiły silne dolegliwości bólowe oraz obrzmienie okolicy ślinianki przyusznej lewej z towarzyszącą wysoką temperaturą ciała (39°C). Chłopiec po raz kolejny przyjmował penicylinę, ale antybiotykoterapia nie spowodowała poprawy stanu ogólnego i miejscowego. W 6. dobie antybiotykoterapii pacjent został przyjęty do Oddziału Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych IPCZD w celu poszerzenia diagnostyki. W wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono wówczas podwyższone parametry stanu zapalnego (leukocytoza, CRP, OB). Utrzymano antybiotykoterapię, dołączając niesteroidowe leki przeciwzapalne (ibuprofen). Uzyskano krótkotrwałe ustąpienie dolegliwości bólowych oraz znaczne zmniejszenie obrzmienia. W okolicy lewego kąta żuchwy nadal utrzymywało się niewielkie rozdęcie części żębodołowej żuchwy. Biorąc pod uwagę wywiad rodzinny, zdecydowano o wykonaniu u chłopca badań laboratoryjnych w kierunku chorób autoimmunologicznych. W badaniach nie stwierdzono parametrów sugerujących chorobę autoimmunizacyjną. W trakcie pobytu na Oddziale Pediatrii chłopiec został skierowany na konsultację stomatologiczną do Poradni Stomatologicznej dla Dzieci IPCZD. W badaniu klinicznym zewnątrzustnym stwierdzono asymetrię twarzy: obrzęk lewego policzka oraz palpacyjnie twardy, tkliwy obrzęk ślinianki przyusznej lewej. Ponadto stwierdzono powiększone węzły chłonne podżuchwowe po obu stronach. W badaniu wewnątrzustnym odnotowano wyraźne zgrubienie w gałęzi żuchwy. Chirurg stomatologiczny zasugerował podejrzenie zapalenia kości. Ze względu na niejasny, nawrotowy obraz choroby wykonano dodatkowo

badania obrazowe – zdjęcie pantomograficzne (ryc. 1), MRI (ryc. 2) oraz TK (ryc. 3). Na zdjęciu pantomograficznym w lewej gałęzi żuchwy stwierdzono ognisko zaciemnienia o nieregularnych kształtach bez widocznej otoczki osteo-sklerotycznej. Badanie TK wykazało po stronie lewej

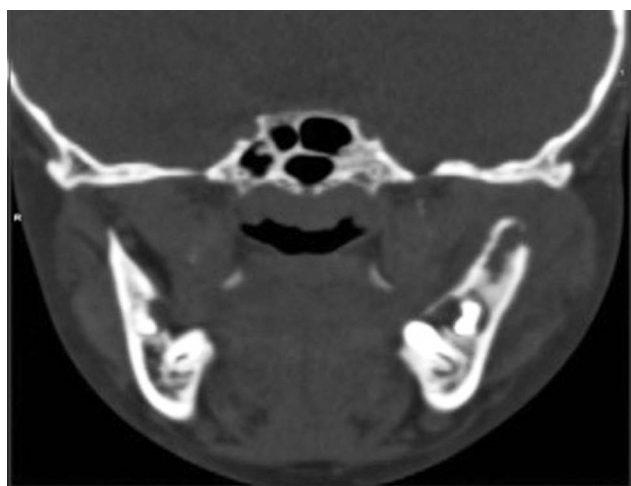


Ryc. 1. Zdjęcie pantomograficzne pacjenta

w obrębie gałęzi żuchwy, wyrostka kłykciowego, dziobiastego i głowy żuchwy liczne drobne ogniska osteolityczne. Przy największym ognisku (średnica 10 mm) odnotowano przerwana warstwę korową kości oraz przylegający pogrubiały, niejednorodny mięsień żwacz. Ślinianki przyuszne i podżuchwowe niezmienione. Rezonans magnetyczny potwierdził obecność nieprawidłowej zmiany w żuchwie po stronie lewej o średnicy 5 x 2,5 cm z przerwaną warstwą korową gałęzi żuchwy i naciekiem do jamy szpikowej. Wykonano kontrolne badanie USG ślinianek przyusznych i podżuchwowych, w którym nie stwierdzono zmian ogniskowych. Celem wykluczenia etiologii nowotworowej po konsultacjach stomatologicznych, laryngologicznych, onkologicznych oraz chirurga szczękowo-twarzowego zdecydowano o wykonaniu biopsji żuchwy i mięśnia żwacza (ryc. 4). Zabieg wykonano w Klinice Chirurgii Dzieci i Młodzieży Instytutu Matki i Dziecka.



Ryc. 2. MRI – przerwana warstwa korowa gałęzi żuchwy z naciekiem jamy szpikowej, zmiana obejmująca mięsień żwacz i część boczną mięśnia skrzydłowego bocznego pacjenta



Ryc. 3. CT – po stronie lewej w obrębie gałęzi żuchwy, wyrostka kłykciowego, dziobiastego i głowy żuchwy liczne drobne ogniska osteolizy widoczne u pacjenta



Ryc. 4. Zdjęcie wewnątrzustne – stan po biopsji (blizna na błonie śluzowej w przedsionku jamy ustnej w okolicy zęba 36)

Diagnostykę onkologiczną poszerzono o badanie TK i RTG klatki piersiowej, uzyskując prawidłowy obraz. W materiale pobranym z żuchwy i mięśnia żwacza stwierdzono przewlekły stan zapalny bez cech rozrostu nowotworowego. W badaniu mikrobiologicznym materiału pobranego z rany wyhodowano *Corynebacterium species* i *Eubacterium limosum*. Zastosowano celowaną antybiotykoterapię (klindamycyna + metronidazol) na okres 6 tygodni. W marcu 2015 roku nastąpił kolejny nawrót choroby. Wykonano wówczas kontrolne badanie TK twarzoczaszki. Stwierdzono w okolicy gałęzi żuchwy nieprawidłową zmianę osteolityczną o wymiarach 5 x 2,5 cm, przerwanie warstwy korowej gałęzi żuchwy oraz liczne drobne ogniska osteolizy. Obraz podobny jak w badaniu ze stycznia 2015 roku. Zalecono kontynuację antybiotykoterapii przez kolejne 3 miesiące (penicylina, metronidazol). Celem poszerzenia diagnostyki w kierunku CRMO i leczenia pacjenta przekazano do Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji (NIGRR), gdzie wykonano badanie MRI całego ciała. W obrazie stwierdzono obrzmienie mięśnia żwacza po stronie lewej oraz niewielkie ogniska obrzęków w przynasadach dalszych obu kości piszczelowych i części dalszej trzonu lewej kości piszczelowej. Ponadto zaobserwowano nieznacznie zwiększoną ilość płynu w stawie łokciowym lewym. Dotychczasowy przebieg choroby, jak również wykonane badania diagnostyczne nie pozwalały na postawienie ostatecznego, jednoznacznego rozpoznania. Jednak ze względu na obecność w obrazie MRI całego ciała kilku zmian patologicznych w kościach postawiono diagnozę przewlekłego nawracającego wielogniskowego zapalenia kości i szpiku (CRMO). Do leczenia oprócz antybiotykoterapii niesterydowych leków przeciwzapalnych włączono sulfasalazynę, uzyskując poprawę stanu ogólnego i miejscowego. Obecnie chłopiec pozostaje pod stałą opieką NIGRR. U pacjenta co 3-6 miesięcy występują nawroty choroby objawiające się bolesnością i obrzmieniem lewego policzka w okolicy kąta żuchwy z towarzyszącym okresowo szczękociskiem. Pacjent na stałe przyjmuje sulfasalazynę i NLPZ-ty (ibuprofen), witaminy D i B₆, a w okresach zaostrzenia choroby antybiotykoterapię (klindamycynę). W lipcu 2016 roku w czasie pobytu pacjenta w NIGRR wykonano kontrolne badanie MRI całego ciała. Stwierdzono obecność utrzymującej się zmiany zapalnej w lewej gałęzi żuchwy bez innych patologicznych ognisk w obrębie kości i stawów. Utrzymano dotychczasowe leczenie. Co 2 miesiące u pacjenta wykonywane są badania kontrolne krwi (morfologia, CRP, OB). Od listopada 2016 roku do chwili obecnej (październik 2017 r.) stan zdrowia chłopca stabilny, bez nawrotów choroby.

DYSKUSJA

Rozpoznanie przewlekłego nawracającego zapalenia kości i szpiku jest trudne i niejednoznaczne. Według piśmiennictwa (17) powinno być ono stawiane w oparciu o następujące kryteria diagnostyczne: obecność 2 lub więcej zmian ogniskowych kości manifestujących się klinicznie,

radiologiczne potwierdzenie tych zmian, utrzymywanie się objawów choroby przez okres co najmniej 6 miesięcy, brak poprawy po leczeniu antybiotykami oraz brak innych wytłumaczalnych przyczyn obecnych zmian chorobowych. W opisywanym przez nas przypadku rozpoznanie CRMO zostało postawione na podstawie następujących objawów i badań: u pacjenta stwierdzono 3 zmiany ogniskowe (w żuchwie, w kościach piszczeli i w stawie łokciowym lewym), co zostało potwierdzone badaniami obrazowymi: MRI całego ciała, TK twarzoczaszki i zdjęcie pantomograficzne. Od chwili wystąpienia pierwszych objawów choroby upłynął okres 3 lat. Zastosowana u pacjenta antybiotykoterapia nie przyniosła wyraźnej poprawy stanu ogólnego i miejscowego. Badanie histopatologiczne zmiany wykluczyło przebieg choroby nowotworowej. Pierwotne ognisko CRMO u największej liczby pacjentów pojawia się w kończynach górnych u mniejszej liczby osób w miednicy, a tylko w niewielkim procencie przypadków w obojczyku (3). Zmiany w żuchwie obserwowane u naszego pacjenta jako pierwotne ognisko CRMO opisywane są w piśmiennictwie bardzo rzadko. Ze względu na podobieństwo pierwszych symptomów klinicznych nawracające zapalenie żuchwy jest dość często błędnie rozpoznawane jako zapalenie ślinianki przyusznej (3). Również w przypadku naszego pacjenta początkowo zdiagnozowano zapalenie ślinianki przyusznej lewej. Pomimo że dotychczas nie wykryto swoistych parametrów laboratoryjnych charakterystycznych tylko dla CRMO, wielu autorów zwraca jednak uwagę na występowanie przyspieszonego odczynu Biernackiego, mierne podwyższenie stężenia białka C-reaktywnego oraz leukocytozę u pacjentów z tą chorobą. Obserwuje się również przesunięcia w proteinogramie (2, 18). Podobne zmiany w badaniach laboratoryjnych występowały u opisywanego przez nas chłopca (leukocyty: 12,3 k/mikro l przy normie 4-12; OB 62 mm/h przy normie 1-10; białko C-reaktywne 1,97 mg/dl przy normie poniżej 0,5). Według danych z piśmiennictwa wyniki badań mikrobiologicznych i serologicznych wykonywane w celach diagnostycznych zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych u osób chorujących na CRMO są negatywne. Ujemne wyniki wymazów z błony śluzowej jamy ustnej i nosa opisywanego pacjenta nie odbiegają od tych opisywanych przez innych autorów. Standardem w diagnostyce CRMO powinna być biopsja tkanek, która pozwala wykluczyć infekcyjną i nowotworową etiologię zmian. W badaniu histopatologicznym materiału pobranego z żuchwy i mięśnia żwacza naszego pacjenta stwierdzono cechy przewlekłego stanu zapalnego bez cech rozrostu nowotworowego. Jednym z kryteriów rozpoznania CRMO jest stwierdzenie w badaniach radiologicznych rozsia-nych, często symetrycznych zmian litycznych, sklerotycznych lub mieszanых w różnych stadiach rozwoju w miejscach charakterystycznych dla swoistego (bakteryjnego) zapalenia kości. Zmianom mogą towarzyszyć odczyny okostnowe. Powyższy obraz nie jest patognomiczny dla CRMO i zawsze nasuwa podejrzenie procesu nowotworowego (13, 19), dlatego wymaga diagnostyki histopatologicznej. Badania

obrazowe (zarówno zdjęcie pantomograficzne, jak i TK twarzoczaszki) wykonane u pacjenta potwierdziło w okolicy kąta żuchwy obecność niejednorodnej zmiany osteolitycznej z przerwana warstwą korową żuchwy o średnicy 5 x 2,5 cm z pogrubieniem mięśnia żwacza oraz licznych ognisk osteolizy w gałęzi żuchwy, wyrostku kłykciowym, dziobiastym i w głowie żuchwy. Także uważane przez wielu autorów za czułą metodę diagnostyczną CRMO – badanie MRI całego ciała – zostało wykonane u opisywanego przez nas pacjenta. Badanie to umożliwia jednocześnie monitorowanie postępów stosowanej terapii (19). W literaturze nie zostały dotychczasowo opracowane wytyczne dotyczące schematu leczenia CRMO. W dostępnym piśmiennictwie, podobnie jak w opisywanym przez nas przypadku, leczenie z reguły rozpoczyna się od empirycznej antybiotykoterapii, która jest jednak mało skuteczna ze względu na brak infekcyjnego podłoża choroby, ale wspomaga terapię i daje nieznaczną poprawę stanu ogólnego pacjentów. Niektórzy autorzy postulują zastosowanie azytromycyny – antybiotyku o potencjalnym działaniu przeciwzapalnym i immunomodulacyjnym (20). Jako leki pierwszego rzutu po postawieniu rozpoznania CRMO zalecane są niesterydowe leki przeciwzapalne, tak jak to miało miejsce u naszego pacjenta. U pacjentów, u których efekty leczenia dają niewielką poprawę stanu klinicznego, do leczenia dołącza się kortykosterydy stosowane systemowo. Prowadzone są również badania nad leczeniem CRMO metotreksatem, sulfasalazyną, blokerem TNF alfa, gamma interferonem, immunoglobulinami i kalcytoniną z pozytywnymi efektami (2). Nasz pacjent miał włączoną do leczenia sulfasalazynę, uzyskując znaczną poprawę stanu

miejscowego i ogólnego. Obecnie duże nadzieje lecznicze wiąże się z terapią bisfosfonianami zwłaszcza w stanach z licznymi ogniskami chorobowymi (16). W przypadkach niepoddających się leczeniu farmakologicznemu CRMO leczone jest chirurgicznie. Postawienie rozpoznania przewlekłego nawracającego wieloogniskowego zapalenia szpiku i kości wymaga współpracy lekarzy wielu specjalności, a ze względu na podobną symptomatologię wykluczenia licznych jednostek chorobowych. W trakcie diagnostyki u pacjenta przeprowadzono kilka konsultacji z lekarzami pediatrami, onkologami, reumatologami, laryngologami oraz chirurgami szczękowo-twarzowymi, stomatologicznymi z różnych ośrodków.

WNIOSKI

Przypadek opisanego przez nas pacjenta pokazuje, jak trudna jest diagnostyka CRMO. Ostateczne rozpoznanie zostało postawione w oparciu o objawy kliniczne, badania laboratoryjne i radiologiczne, biopsję zmian zapalnych oraz wykluczenie etiologii infekcyjnej i nowotworowej. Wczesna diagnoza umożliwia szybkie rozpoczęcie leczenia, co ma istotny wpływ na przebieg leczenia, komfort życia pacjenta oraz zapobiega możliwym powikłaniom. Według danych z piśmiennictwa rozwój choroby w większości przypadków ulega samoistnemu zahamowaniu, a średni czas trwania aktywnej fazy choroby wynosi ponad 5 lat. Pacjent w nieaktywnej fazie choroby podlega monitorowaniu stanu ogólnego. W aktywnej fazie ze względu na silne dolegliwości bólowe i ostre stany zapalne konieczna jest terapia farmakologiczna.

KONFLIKT INTERESÓW

Brak konfliktu interesów

ADRES DO KORESPONDENCJI

*Paulina Piekarska
Poradnia Stomatologiczna dla Dzieci
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”
Aleja Dzieci Polskich 20
04-730 Warszawa
tel.: +48 501-848-466
paulina.piekarska.stom@gmail.com

PIŚMIENNICTWO

1. Giedion A, Holthusen W, Masel LF, Vischer D: Subacute and chronic „symmetrical” osteomyelitis. *Ann Radiol (Paris)* 1972; 15: 329-342.
2. Chun CS: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis of the spine and mandible: case report and review of the literature. *Pediatrics* 2004; 113: 380-384.
3. Patel R, Jacob R, Lee K, Booth TN: Parotid swelling and chronic recurrent multifocal osteomyelitis of mandible in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015; 79(1): 47-52.
4. Korczowski B, Lonc B: Przewlekłe nawracające wieloogniskowe zapalenie kości i szpiku. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego, Rzeszów* 2010; 1: 7-13.
5. Prose NS, Fahrner LJ, Miller CR, Layfield L: Pustular psoriasis with chronic recurrent multifocal osteomyelitis and spontaneous fractures. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 376-379.
6. Paller AS, Pachman L, Rich K et al.: Pustulosis Palmaris and Plantaris: its association with chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 927-930.
7. Monsour PAJ, Dalton JB: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis involving the mandible: case reports and review of the literature. *Dentomaxillofacial Radiol* 2010; 39(3): 184-190.
8. Borzutzky A, Stern S, Reiff A et al.: Pediatric chronic nonbacterial osteomyelitis. *Pediatrics* 2012; 130(5): 1190-1197.
9. Bousvaros A, Marcon M, Treem W et al.: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis associated with chronic inflammatory bowel disease in children. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 2500-2507.

10. 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: 617-621.
11. Kobelska-Dubiel N, Ignyś I, Cichy W: Zmiany kostno-szpikowe w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u 12-letniego chłopca – opis przypadku. *Pediatrics Współczesna Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka* 2007; 9: 203-204.
12. Girschick HJ, Huppertz HI, Harmsen D et al.: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: diagnostic value of histopathology and microbial testing. *Human Pathology* 1999; 30: 59-65.
13. Mortensson W, Edeburn G, Fries M, Nilsson R: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children. A roentgenologic and scintigraphic investigation. *Acta Radiologica* 1988; 29: 565-570.
14. Khanna G, Sato TS, Ferguson P: Imaging of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Radiographics* 2009; 29: 1159-1177.
15. King SM, Laxer RM, Manson D et al.: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a noninfectious inflammatory process. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 907-911.
16. Simm PJ, Allen RC, Zacharin MR: Bisphosphonate treatment in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Pediatr* 2008; 152: 571-575.
17. Manson D, Wilmot DM, King S, Laxer RM: Physeal involvement in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Pediatr Radiol* 1989; 20: 76-79.
18. Huber AM, Lam PY, Duffy CM et al.: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: clinical outcomes after more than five years of follow-up. *J Pediatr* 2002; 141: 198-200.
19. Brown T, Wilkinson RH: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Radiology* 1988; 166: 493-496.
20. Wagner AD, Schilling F: Azithromycin: an antiinflammatory effect in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Rheumatology* 2000; 39: 352-353.

nadesłano:

26.03.2018

zaakceptowano do druku:

16.04.2018