

# Autoinflamatorne bolesti kostiju – dijagnostika i liječenje

## Autoinflammatory Bone Disorders: Diagnosis and Treatment

Filip Horvatiček<sup>1</sup>, Ivan Ljudevit Caktaš<sup>2</sup>, Doroteja Caktaš<sup>3</sup>, Porin Perić<sup>2, 4\*</sup>

**Sažetak.** Autoinflamatorne bolesti kostiju su rijetke i njihovo je glavno obilježje sterilna upala kostiju koja je praćena kožnom patologijom. Obuhvaćaju različite sindrome: sinovitis, akne, pustulozu, hiperostozu, osteitis (SAPHO sindrom), kronični rekurentni multifokalni osteomijelitis (CRMO), kronični nebakterijski osteomijelitis (CNO), Majeedov sindrom, deficijenciju antagonista za receptor interleukina-1 (DIRA sindrom), piogeni artritis, *pyoderma gangrenosum*, akne (PAPA sindrom) i kerubizam. Sindromi zahvaćaju više organskih sustava te se često preklapaju s drugim bolestima zbog čega nerijetko ostanu neprepoznati. Rana dijagnostika iziskuje definiranje jasnih dijagnostičkih kriterija. U liječenju se koriste nesteroidni antireumatici (NSAR), glukokortikoidi, antireumatski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (DMARD) i biološki lijekovi, a u novije vrijeme i inhibitori interleukina 17 i 23. Za SAPHO sindrom, CRMO i CNO postoje predloženi kriteriji za postavljanje dijagnoze, a za kerubizam postoji gradacija u šest stupnjeva prema zahvaćenosti i kompleksnosti kliničke slike. U slučaju Majeedova, DIRA i PAPA sindroma nema predloženih, jasno formiranih dijagnostičkih kriterija. Smjernice za uvođenje medikamentnih terapijskih opcija još nisu oformljene, već se protokoli liječenja temelje na načelnim preporukama. U težih oblika kerubizma indicirano je provesti operativne zahvate s ciljem sprječavanja pojave ozbiljnijih komplikacija. Potrebna su daljnja ispitivanja koja će potvrditi učinkovitost pojedinih lijekova u liječenju autoinflamatornih bolesti kostiju.

**Cljučne riječi:** akne; kerubizam; nasljedne autoinflamatorne bolesti; osteomijelitis; sinovitis; stečeni sindrom hiperostoze

**Abstract.** Autoinflammatory bone disorders are rare, and their main feature is sterile bone inflammation accompanied by skin pathology. They encompass various syndromes: synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO syndrome), chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO), chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO), Majeed syndrome, deficiency of interleukin-1 receptor antagonist (DIRA syndrome), pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne (PAPA syndrome) and cherubism. Syndromes often affect multiple organ systems and overlap with other diseases, so they often remain unrecognized. Early diagnosis requires unambiguous definition of diagnostic criteria. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), glucocorticoids, disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) and biological drugs are used in treatment, and more recently, interleukin 17 and 23 inhibitors. Diagnostic criteria have been proposed for SAPHO syndrome, CRMO and CNO. In addition, a six-stage grading system has been developed for cherubism, based on the extent of involvement and the complexity of the clinical presentation. Clearly defined diagnostic criteria have not been proposed in the cases of Majeed, DIRA and PAPA syndromes. Guidelines for the introduction of pharmacotherapy have not been established yet, however, treatment protocols are based on general recommendations. In more severe forms of cherubism, surgical procedures are utilised to reduce the risk of more serious complications. Further researches are required to evaluate the effectiveness of particular medications in the treatment of autoinflammatory bone diseases.

**Keywords:** acne vulgaris; acquired hyperostosis syndrome; cherubism; hereditary auto-inflammatory diseases; osteomyelitis; synovitis

<sup>1</sup> Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Stubičke Toplice, Stubičke Toplice, Hrvatska

<sup>2</sup> Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, Zagreb, Hrvatska

<sup>3</sup> Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Hrvatska

<sup>4</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

**\*Dopisni autor:**

Prof. dr. sc. Porin Perić  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
Šalata 3, 10000 Zagreb  
Tel.: 012388171  
E-mail: porin.peric@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

## UVOD

Pojam „autoinflamatorno“ i njegovo shvaćanje kao sistemske upale koja nije istovjetna pojmu „autoimuno“, datira iz 1991. godine<sup>1</sup>. Autoimune bolesti karakterizirane su disfunkcijom imunskog sustava koja dovodi do smanjene tolerancije na vlastita tkiva zbog prisutnosti autoreaktivnih limfocita T i B u složenoj patogenezi u koju je uključeno više faktora od kojih su genetski i okolišni najbitniji za samu pojavu bolesti<sup>2,3</sup>. Autoinflamatorne bolesti karakterizirane su upalom koja

Autoinflamatorne bolesti kostiju rijetke su bolesti čije je glavno obilježje sterilna upala kostiju praćena kožnom patologijom. Simptomima se međusobno preklapaju i njihova je rana dijagnostika, a posljedično tome i liječenje otežano. Daljnjom evalvacijom i istraživanjima poželjno je definirati što jasnije dijagnostičke kriterije i protokole.

je neovisna o postojanju specifičnog antigena, periodičnim vrućicama te neobjašnjivim akutnim upalama u koje je uključen nespecifičan imunski sustav<sup>4-6</sup>. Autoinflamatorne bolesti kostiju rijetke su bolesti čije je glavno obilježje sterilna upala kostiju praćena kožnom patologijom. Obuhvaćaju različite sindrome od kojih su najistaknutiji: sinovitis, akne, pustuloza, hiperostoza, osteitis (SAPHO sindrom), kronični rekurirajući multifokalni osteomijelitis (CRMO), kronični nebakterijski osteomijelitis (CNO), deficijencija antagonista za receptor interleukina-1 (DIRA sindrom), piogeni artritis, *pioderma gangrenosum*, akne (PAPA sindrom), Majeedov sindrom i kerubizam. Spomenuti sindromi zahvaćaju više organskih sustava te se često preklapaju s drugim bolestima zbog čega nerijetko ostanu neprepoznati<sup>7</sup>.

## SINOVITIS, AKNE, PUSTULOZA, HIPEROSTOZA, OSTEITIS (SAPHO SINDROM)

SAPHO sindrom je dobio akronim jer je obuhvaća sinovitis, akne, pustulozu, hiperostoza i osteitis te je prvi put opisan 1987. godine kao rijedak upalni poremećaj kostiju, zglobova i kože<sup>8,9</sup>. Patogeneza SAPHO sindroma nije u potpunosti razjašnjena,

no smatra se da se u podlozi nalaze genski i okolišni faktori povezani s disregulacijom imunskog sustava<sup>10-14</sup>. Najprihvaćenija teorija povezuje genske faktore, disregulaciju interleukina (IL) 1 i infekciju bakterijom *Cutibacterium acnes*. Epidemiološki podatci pokazuju da je SAPHO sindrom rijetka bolest čija se prevalencija aproksimira 1 na 10000 u bijelaca, a najčešće između 30. i 50. godine života te češće u ženske populacije ako se bolest manifestirala prije 30. godine života<sup>15,16</sup>. U kliničkoj slici dominiraju simptomi: sinovitis, akne, pustuloza, hiperostoza i osteitis. Sinovitis je u ovom slučaju najčešće neerozivan<sup>17</sup>. Najčešće su lokalizacije sternoklavikularni i sternokostalni zglob uz kostoklavikularni ligament<sup>18,19</sup>. Opisuje se i zahvaćenost mandibule, osobito kod mlađih žena<sup>20</sup>. Od kožnih manifestacija, pustuloza ima palmoplantarnu lokalizaciju, a akne su srednje do teške nodulocistične forme ili u formi konglobata<sup>21,22</sup>. U oko 10 % pacijenata u sklopu sindroma SAPHO javlja se i upalna bolest crijeva (engl. *inflammatory bowel disease* – IBD) uz češću manifestaciju Chronove bolesti od ulceroznog kolitisa<sup>23</sup>.

U dijagnostici se, uz anamnestičke podatke i kliničku sliku, koriste i metode vizualizacije: rendgenski snimak (RTG), kompjutorizirana tomografija (CT), magnetska rezonancija (MR), scintigrafija kostiju, pozitronska emisijska tomografija i ultrazvučna dijagnostika. Na RTG snimku u početku bolesti ne vide se nikakve promjene, no s progresijom bolesti mogu se pronaći hiperostotske promjene, skleroza, osteoliza, periostealna reakcija i/ili osteofiti<sup>19</sup>. Na RTG snimku aksijalnog skeleta mogu se pronaći osteodestruktivne i osteosklerotičke lezije, paravertebralna osifikacija, nespecifični spondilodiscitis i sakroileitis<sup>19</sup>. RTG snimak može se popratiti nalazom kompjutorizirane tomografije s ciljem detaljnije evalvacije i/ili potvrde opisanih promjena<sup>19</sup>. Scintigrafija je korisna za određivanje točne lokalizacije lezija. Na MR-u se može vidjeti edem kosti i zahvaćenost vezivnih struktura pa se navodi kao preferirana dijagnostička metoda<sup>24</sup>. Pozitronska emisijska tomografija fluorodeoksi-glukozom korisna je zbog diferencijacije aktivnih od inaktivnih lezija<sup>25</sup>. Ultrazvučnom dijagnostikom može se detektirati sinovitis u sternoklavikularnim i perifernim zglobovima<sup>26</sup>. Laboratorijski su nalazi nespecifični<sup>27</sup>. Diferencijalna dijagnoza

**Tablica 1.** Dijagnostički kriteriji za SAPHO sindrom (izraženo prema Liu i suradnicima<sup>38</sup>)

Benhamou i kolege	Khan i Khan	Khan
Barem 1 od sljedeća 4 uvjeta:	Barem 1 od sljedeća 3 uvjeta:	Barem 1 od sljedećih 5 uvjeta:
1. Osteoartikularne manifestacije palmoplantarne pustuloze	1. Akutni, subakutni ili kronični artritis uz palmoplantarne pustuloze, pustularnu psorijazu ili težak oblik akni	1. Zahvaćenost kosti i zglobova uz težak oblik akni
2. Osteoartikularne manifestacije uz akne konglobata, akne <i>fulminans</i> ili <i>hidradenitis suppurativa</i>	2. Kronični rekurirajući multifokalni sterilni i aksijalni osteomijelitis s dermatozom ili bez dermatoze	2. Zahvaćenost kosti i zglobova uz palmoplantarne pustuloze i psorijazu <i>vulgaris</i>
3. Hiperostoza (anteriornog dijela toraksa, udova ili kralješnice) s dermatozom ili bez dermatoze	3. Sterilni osteitis uz palmoplantarne pustuloze, pustularnu psorijazu ili težak oblik akni	3. Izolirana sterilna hiperostoza/ostetitis
4. Kronični rekurirajući multifokalni osteomijelitis (koji obuhvaća aksijalni ili periferni skelet) s dermatozom ili bez dermatoze		4. Kronični rekurirajući multifokalni osteomijelitis (djeca)
		5. Zahvaćenost kosti i zglobova uz kroničnu bolest crijeva
Isključni kriteriji: infekcijski osteitis, tumori kostiju, neupalne sklerozirajuće lezije kostiju		

obuhvaća ostale autoinflamatorne bolesti kostiju, spondiloartrise, difuznu idiopatsku skeletalnu hiperostoza, osteoartikularne bolesti u smislu osteomijelitisa i malignoma kostiju i druge. U liječenju nema uniformnog stava. Neke od medikamentnih opcija obuhvaćaju: nesteroidne antireumatike (NSAR) (engl. *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs* – NSAIDs), antibiotike, antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti (engl. *Disease-Modifying Anti Rheumatic Drugs* – DMARDs), inhibitore faktora tumorske nekroze alfa (inhibitore TNF-alfa), oralne retinoide, glukokortikoide, kolhicin, bisfosfonate, anti IL-12/23, anti IL-17, anti IL-1 i inhibitore Janusove kinaze (JAK inhibitori). Nesteroidni antireumatici koriste se primarno kao inicijalna terapija za osteoartikularne manifestacije SAPHO sindroma<sup>28</sup>. Antibiotici se koriste primarno prilikom manifestacije srednjeg i teškog oblika akni. Uz kožno, uočeno je poboljšanje i u osteoartikularnom aspektu prilikom antibiotske terapije<sup>29,30</sup>. Od DMARD-a najčešće se propisuje metotreksat u dozi od 15 do 25 mg jednom tjedno, a najefikasniji je kod periferne distribucije bolesti. Uz metotreksat primjenjuje se i folna kiselina radi smanjivanja učestalosti nuspojava. Od drugih DMARD-a opisuje se upotreba sulfasalazina<sup>31,32</sup>. Inhibitori TNF-alfa koriste se kada nije zabilježeno poboljšanje osteoartikularnih tegoba nakon liječenja NSAID-om i DMARD-om, a doziranje je kao i kod spondiloartrisa<sup>33,34</sup>. Od bisfosfonata primjenjuje se pamidronat u slučaju zahvaćanja kralješnice<sup>31,35</sup>. Ciljana terapija lijekovima anti IL-12/23 i anti IL-17 (usteki-

numab, sekukinumab, iksekizumab) pokazala je dobre rezultate prilikom liječenja kožnih i osteoartikularnih manifestacija SAPHO sindroma, no potrebna su daljnja istraživanja<sup>36</sup>. Inhibitori IL-1 pokazali su dobre rezultate u liječenju osteoartikularnih tegoba, ali nezadovoljavajuće u liječenju kožnih tegoba<sup>37</sup>. Predloženi su kriteriji za postavljanje dijagnoze (Tablica 1)<sup>38</sup>.

#### KRONIČNI REKURIRAJUĆI MULTIFOKALNI OSTEOMIJELITIS (CRMO) / KRONIČNI NEBAKTERIJSKI OSTEOMIJELITIS (CNO)

CRMO i CNO nazivi su kojima se naziva ista bolest koja je karakterizirana sterilnim, upalnim procesom kroničnog tijeka i primarno zahvaća kosti u djece<sup>39</sup>. Može se pojaviti kao samostalan entitet, ali i u sklopu drugih bolesti te može nalikovati SAPHO sindromu u odraslih<sup>40</sup>. Patogeneza CRMO/CNO nije u potpunosti razjašnjena, no smatra se da upalnom procesu pridonose genski i okolišni čimbenici<sup>41–47</sup>. Epidemiološki podatci pokazuju da je CRMO/CNO iznimno rijetka bolest koja je do sada dijagnosticirana samo u oko 500 bolesnika u svijetu<sup>48</sup>. Pojavnost bolesti najčešća je u djece od 7 do 12 godina starosti, a češće u djece ženskog spola<sup>45,49</sup>. U kliničkoj slici dominira koštana bol koja može biti popraćena oteklinom na bolnom području, dok bolest može biti kronične ili epizodne prirode. Najčešće zahvaća tri ili četiri kosti s tipičnom lokalizacijom na metafizama dugih kosti nogu pa potom slijede kosti zdjelice, kosti kralješnice, duge kosti ruku i ključna kost<sup>50,51</sup>. Uo-

čena je progresija bolesti iz unifokalnog oblika u multifokalni oblik tijekom perioda od četiri godine, u kojem je samo 7 % slučajeva ostalo unifokalnog tipa<sup>50</sup>. Navedene koštane manifestacije mogu biti popraćene drugim kožnim bolestima, a najčešća je palmoplantarna pustuloza. Od ostalih popratnih bolesti spominje se upalna bolest crijeva, artritis vezan uz spondiloartropatije te Takayasuov arteritis<sup>48,52</sup>. U dijagnostici se uz kliničku sliku, anamnestičke podatke i laboratorijske nalaze koriste i radiološke metode te biopsija kostiju. Laboratorijski su nalazi nespecifični te se primarno koriste kako bi se isključile druge bolesti, a osobito infektivni osteomijelitis. Parametri kompletne krvne slike, C-reaktivni protein (CRP) i sedimentacija eritrocita (SE) u CNO-u u pravilu su unutar referentnih vrijednosti ili su blago povišeni<sup>53</sup>. Radi diferencijacije od infektivnog osteomijelitisa mogu se izraditi i hemokulture. IL-6 i C-C kemokinski ligand 11 (CCL11) pokazali su potencijal kao biomarkeri za raspoznavanje CNO-a od drugih bolesti<sup>54</sup>. RTG snimak primarno se radi u području gdje se javljaju bolovi, a nalaz najčešće pokazuje litičke lezije i sklerotičke promjene uz hiperostozu. Takav je nalaz slabo osjetljiv u dijagnostici CNO-a pa se kao zlatni standard pretpostavlja magnetska rezonancija cijelog tijela<sup>55,56</sup>. *Short tau inverse recovery* (STIR) jest sekvencija koja se najčešće koristi u dijagnostici CNO-a po sljedećem protokolu i bez kontrasta: koronarni STIR cijelog tijela, sagitalni STIR kralješnice, aksijalni STIR zdjelice i koljena te sagitalni STIR gležnjeva. Biopsija kosti od iznimne je važnosti u diferencijalnoj dijagnostici kako bi se isključila

infekcija ili malignitet. Biopsiju kosti nije nužno učiniti ako je CRMO/CNO karakterističnih manifestacija: zahvaća simetrično metafize dugih kostiju, laboratorijski su parametri u referentnim intervalima te je popraćen karakterističnim komorbiditetima (palmoplantarnom pustulozom, upalnom bolesti crijeva ili artritisom vezanim uz artropatije)<sup>55,57</sup>. Biopsiju kosti preporučljivo je učiniti ako je koštana lezija unilateralna, osim u slučaju kada je unilateralno zahvaćena klavikula (klavikula je specifičan unilateralni lokalitet u CNO-u). Unilateralna lezija u dijafizi kosti češće se verificira kao osteosarkom<sup>58</sup>. Patohistološki nalaz bioptata kosti u CNO-u nije specifičan. Diferencijalna dijagnoza obuhvaća ostale autoinflamatorne bolesti kostiju, malignome kosti, benigne tumore kosti, kronični infektivni osteomijelitis, avaskularne nekroze u predjelu metafize kosti, manjak vitamina C i druge. U liječenju nema uniformnog stava. Neke od medikamentnih opcija obuhvaćaju: NSAR, DMARD, inhibitore TNF-alfa, glukokortikoide i bisfosfonate. U prvoj liniji liječenja koristi se NSAR u standardnim dozama, na što tijekom godine dana 50 % pacijenata uđe u fazu remisije<sup>39,57,59,60</sup>. Nema jasnih smjernica o duljini trajanja terapije NSAR-om. U slučaju izostanka poboljšanja od četiri do osam mjeseci nakon uzimanja NSAR-a, predloženo je u terapiju uvesti DMARD ili inhibitore TNF-alfa. Uz DMARD ili TNF-alfa mogu se davati bisfosfonati, a inhibitori TNF-alfa i bisfosfonati pokazali su bolje rezultate od glukokortikoida i DMARD-a<sup>50,61-63</sup>. S ciljem pravovremene i točne dijagnostike predloženi su jasniji dijagnostički kriteriji (Tablica 2 i 3)<sup>64,65</sup>.

**Tablica 2.** Janssonovi kriteriji za CNO – potvrda dijagnoze: 2+ velika kriterija ili 1 veliki kriterij + minimalno 3 mala kriterija<sup>64</sup>

Dijagnostički kriteriji prema Janssonu i suradnicima	
Veliki dijagnostički kriteriji	Mali dijagnostički kriteriji
1. Radiološki potvrđene osteolitičke/sklerotičke koštane lezije	1. Parametri krvne slike u referentnim vrijednostima i dobro opće zdravlje
2. Multifokalne koštane lezije	2. C-reaktivni protein i sedimentacija eritrocita blago do srednje povišeni
3. Palmoplantarna pustuloza ili psorijaza	3. Vrijeme trajanja simptoma dulje od 6 mjeseci
4. Sterilni nalaz biopsije kostiju sa znakovima upale i/ili fibroze i/ili skleroze	4. Hiperostozu
	5. Manifestacija druge autoimune bolesti osim palmoplantarne pustuloze i/ili psorijaze
	6. Rođaci prvog ili drugog koljena koji boluju od autoimune ili autoinflamatorne bolesti
Kronični rekurirajući multifokalni osteomijelitis (CRMO) potvrđen je kad su prisutna barem dva velika kriterija ili jedan veliki uz barem 3 mala kriterija.	

**Tablica 3.** Bristolski dijagnostički kriteriji za CRMO – za potvrdu dijagnoze potrebna su oba nužna uvjeta i barem jedan od dodatnih kriterija<sup>65</sup>

Bristolski dijagnostički kriteriji	
Nužni uvjeti	Dodatni kriteriji
Tipičan klinički nalaz – koštana bol s lokalnom oteklinom ili bez nje, ali bez značajnih lokalnih ili sustavnih znakova upale ili infekcije	1. Zahvaćeno je više od jedne kosti (ili klavikula sama) bez značajnog povišenja C-reaktivnog proteina (< 30 mg/L)
Tipičan radiološki nalaz – nativni rendgen koji pokazuje kombinaciju litičkih područja, područja skleroze i formaciju nove kosti ili <i>Short tau inversion recovery</i> (STIR); magnetska rezonancija koja pokazuje edem koštane srži s koštanom ekspanzijom ili bez nje, prisutnost litičkih područja i periostalne reakcije	2. Zahvaćena je samo jedna kost (a nije klavikula) ili je C-reaktivni protein > 30 mg/L, a nalaz učinjene biopsije kosti pokazuje upalne promjene (plazma-stanice, osteoklaste, fibrozu ili sklerozu) bez prisutnosti bakterija dok pacijent nije na antibiotskoj terapiji
Za potvrdu dijagnoze potrebna su oba nužna uvjeta i barem jedan od dodatnih kriterija.	

### DEFICIJENCIJA ANTAGONISTA ZA RECEPTOR INTERLEUKINA-1 (DIRA SINDROM)

DIRA sindrom je prvi put opisan 2009. godine u devet pedijatrijskih pacijenata koji su se prezentirali izrazitim, pustuloznim osipom<sup>66</sup>. DIRA sindrom nasljeđuje se autosomno recesivno i karakteriziran je pustuloznim osipom, sterilnim multifokalnim osteolitičkim lezijama, periostitisom, sinovitisom i onihomadezom. Simptomi se manifestiraju, u pravilu, odmah nakon rođenja ili do 2. mjeseca života<sup>67</sup>.

Sindrom je uzrokovan recesivnom mutacijom – bialelnom delecijom, koja uzrokuje gubitak funkcije gena za antagonist receptora interleukina-1 (IL-1RN)<sup>67</sup>.

DIRA sindrom se karakterizira kao vrlo rijetka bolest pedijatrijske populacije koja se manifestira u periodu od rođenja do 2. mjeseca života i nasljeđuje se autosomno recesivno<sup>67,68</sup>. U kliničkoj slici opisuju se kožne promjene koje variraju između pustuloznog kožnog osipa i ihtioziformnih kožnih lezija, sterilne multifokalne osteolitičke lezije, periostitis, periostalne elevacije niz duge kosti, sinovitis karakteriziran oteklinom i bolnom komponentom te onihomadeza. Na RTG snimku toraksa

opisuju se „balonasta proširenja“ prednjeg kraja rebara i periostalno prekrivanje („cloaking“) glave femura. U laboratorijskim nalazima zabilježeno je povišenje CRP-a i SE<sup>66-68</sup>.

U dijagnostici je, uz anamnestičke i prethodno opisane kliničke i karakteristične RTG promjene, preporučeno koristiti i genske dijagnostičke postupke – Sangerovo sekvenciranje i kromosomsku *microarray* analizu (CMA) s ciljem detektiranja velikih delecija na IL-1RN<sup>67,69</sup>.

Diferencijalna dijagnoza obuhvaća SAPHO sindrom, CRMO i druge<sup>69</sup>. Postoje značajne razlike između DIRA sindroma, SAPHO sindroma i CRMO-a (Tablica 4).

U liječenju su zadovoljavajući rezultati zabilježeni uporabom anakinre, neselektivnog blokatora IL-1 (IL-1 alfa i IL-1 beta). Anakinra je pokazala dobre rezultate u smislu regresije kožnih simptoma bolesti i snižavanja reaktanata upale već u prvih nekoliko dana od početka uzimanja terapije, a poboljšanje na RTG nalazu kostiju uočeno je tijekom mjesec dana uzimanja terapije. Zabilježen je relaps unutar 36 sati nakon prestanka uzimanja terapije<sup>67</sup>. Ciljani (selektivni) inhibitor IL-1 beta, canakinumab, nije uspio u potpunosti kontrolirati upalu kostiju u bolesnika koji je tijekom liječenja

**Tablica 4.** Razlike između DIRA sindroma, SAPHO sindroma i CRMO

Sindrom deficijencije antagonist za receptor interleukina-1 (DIRA sindrom)	Sinovitis, akne, pustuloza, hiperostoza, osteitis sindrom (SAPHO sindrom) / kronični rekurirajući multifokalni osteomijelitis (CRMO)
Proširenje anteriornog dijela rebara na rendgenskom (RTG) snimku, periostalno prekrivanje („cloaking“) glave femura	Sternoklavikularna, klavikularna afekcija, zahvaćanje metafiza dugih kostiju
Jako izražen pustulozni osip koji nije ograničen na dlanove i stopala	U pravilu palmo-plantarna pustuloza
Brzo i značajno poboljšanje kožnih simptoma nakon uzimanja neselektivnih inhibitora IL-1 (interleukin-1)	Izostanak poboljšanja kožnih simptoma nakon uzimanja neselektivnih inhibitora IL-1 (interleukin-1)



Slika 1. Onihomadeza (preuzeto i prilagođeno<sup>72</sup>)

njime razvio osteitis<sup>70</sup>. Rilonacept (neselektivni blokator IL-1 alfa i IL-1 beta) je pokazao zadovoljavajuće rezultate prilikom održavanja dugotrajne remisije bolesti<sup>71</sup>. Onihomadeza je prikazana na Slici 1<sup>72</sup>.

#### MAJEEEDOV SINDROM

Majeedov sindrom vrlo je rijetka bolest uzrokovana bialelnom mutacijom na genu za lipin 2 (LPIN2) koja se nasljeđuje autosomno recesivno te je karakterizirana trijasom koji obuhvaća CRMO, kongenitalnu diseritropoetsku anemiju (CDA) i neutrofilnu dermatozu<sup>73, 74</sup>.

Sindrom je uzrokovan bialelnom mutacijom na genu LPIN2 koji je ključan za metabolizam lipida<sup>73, 75</sup>. Majeedov sindrom vrlo je rijetka bolest koja se nasljeđuje autosomno recesivno, a njezini simptomi javljaju se unutar prve dvije godine života, praćeni povišenim pokazateljima upale<sup>73, 74, 76</sup>. U kliničkoj slici opisan je karakterističan trijas: CRMO, CDA i neutrofilna dermatozu<sup>74</sup>. Opisane koštane lezije bolne su i litičke s predilekcijskim mjestom na dugim kostima donjih ekstremiteta, češće bliže zglobovima, no bez zahvaćanja klavikule, mandibule, zdjelice i kralješnice kao u izoliranom CRMO-u<sup>74, 76, 77</sup>. Anemija je mikrocitna i hipokromna, a može varirati od lakog do izrazito teškog oblika<sup>74, 77, 78</sup>. Od neutrofilnih dermatozu najčešća je akutna febrilna neutrofil-

na dermatozu (Sweetov sindrom)<sup>78</sup>. U oko polovine ispitanika zabilježene su rekurentne vrućice. Sistemski upalni odgovor može dovesti do kočenja rasta i hepatosplenomegalije, što je zabilježeno u oko trećine pacijenata<sup>77, 79</sup>.

U dijagnostici se uz anamnestičke podatke i kliničku sliku mogu učiniti laboratorijski nalazi, radiološka obrada, biopsija koštane srži i gensko testiranje. U laboratorijskim nalazima mogu se naći povišeni parametri upale, neutropenija te mikrocitna i hipokromna anemija. Radiološki nalazi odgovaraju onima kao u CRMO-u. Na biopsiji koštane srži vide se znakovi koji odgovaraju CDA – povećan broj nezrelih eritrocita koji su binuklearni ili multinuklearni<sup>77–79</sup>. Gensko testiranje može se provesti ciljano samo za LPIN2<sup>75, 80</sup>.

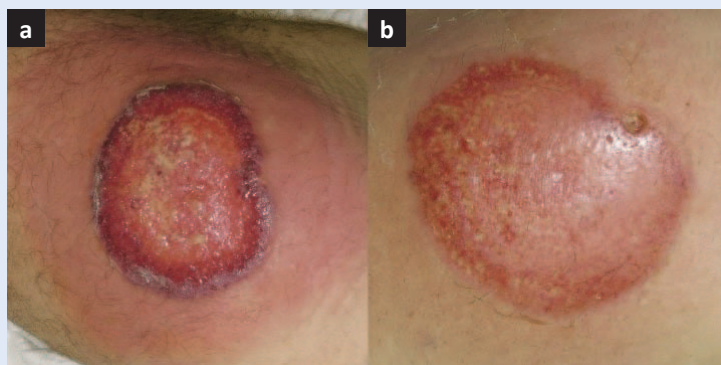
Diferencijalna dijagnoza obuhvaća: SAPHO sindrom, CRMO, PAPA sindrom i ostale sindrome koji uključuju periodične vrućice. U liječenju nema jasnih smjernica, no najbolji su rezultati dobiveni primjenom inhibitora IL-1 (neselektivnih inhibitora IL-1 – anakinra i selektivnih inhibitora IL-1 beta – canakinumab)<sup>76, 77, 81</sup>. U slučaju teškog oblika CDA indicirana je primjena transfuzije krvi<sup>76–78, 81</sup>.

#### PIOGENI ARTRITIS, Pioderma GANGRENOSUM, AKNE (PAPA SINDROM)

PAPA sindrom je rijetka autoinflamatorna bolest koja se nasljeđuje autosomno dominantno i uzrokovana je mutacijom na genu za protein koji ulazi u interakciju s prolin-serin-treonin fosfatidom (PSTPIP1), što dovodi do poremećaja u otpuštanju interleukina-1 beta, modulaciji T-limfocita i organizaciji citoskeleta<sup>82</sup>. Manifestira se primarno sterilnim, rekurentnim, erozivnim artritismom u dječjoj dobi čiji se intenzitet u doba adolescencije smanjuje dok se pojavljuju kožni simptomi (*pioderma gangrenosum* i akne)<sup>83, 84</sup>.

Sindrom je uzrokovan mutacijama gena PSTPIP1 na kromosomu 15q što dovodi do proizvodnje prejakog fosforiliranog proteina PSTPIP1<sup>82, 84</sup>. Bolest je vrlo rijetka, manifestira se u prvom desetljeću života koštanim tegobama i nasljeđuje se autosomno dominantno<sup>84</sup>. U kliničkoj slici, u prvom desetljeću života, dominira rekurentni, sterilni, erozivni artritis koji se javlja spontano ili nakon manje traume, a može dovesti do teškog

oštećenja zglobova<sup>83</sup>. Artritičke lezije karakteriziraju bolnost i neutrofilni infiltrat, a u pravilu se prezentiraju kao oligoartritis koji najčešće zahvaća koljena, laktove i/ili gležnjeve<sup>84</sup>. Nakon ulaska u adolescenciju javljaju se kožni simptomi koji se najčešće manifestiraju kao težak oblik cističnih akni. U manjeg broja pacijenata javljaju se sterilni apscesi nakon minimalne traume ili mjesta uboda (patergijska reakcija), a u nekih se javljaju sterilne, bolne ulceracije koje ne zacjeljuju – *pioderma gangrenosum*<sup>85,86</sup>. U dijagnostici se uz anamnestičke podatke i kliničku sliku mogu učiniti laboratorijske pretrage i gensko testiranje. U laboratorijskim je nalazima uočen značajan porast reaktanata akutne faze upale, proteina koji veže lipopolisaharid i matriks-metaloproteinaze<sup>98</sup>. Za konačnu potvrdu dijagnoze potrebno je učiniti sekvenciranje gena PSTPIP1, kojim je do sada dobiveno 66 varijanta od kojih je osam patogeno ili vjerojatno patogeno<sup>87</sup>. Diferencijalna dijagnoza obuhvaća: SAPHO sindrom, CRMO, Majeedov sindrom, DIRA sindrom i druge. U liječenju nema jasno definiranog protokola. Za liječenje cističnih akni koristi se konvencionalna terapija koja obuhvaća antibiotsku terapiju tetraciklinima i terapiju retinoidima. Opisano je kratkoročno poboljšanje koštano-artikularnih simptoma nakon uzimanja glukokortikoidne terapije, no zabilježeno je pogoršanje u manifestaciji akni<sup>86</sup>. U jednom istraživanju aplikacija blokatora TNF-alfa (adalimumab i infliksimab) pokazala je zadovoljavajuće rezultate u liječenju koštanih manifestacija i manifestacije *pioderma gangrenosum* u sklopu PAPA sindroma, dok je liječenje blokatorima IL-1 (anakinra) pokazalo mješovite rezultate<sup>86</sup>. U drugom je istraživanju liječenje blokatorom IL-1 (anakinra) pokazalo zadovoljavajuće rezultate u kontroli piogenog artritisa unutar PAPA sindroma<sup>88</sup>. U jednom istraživanju iz 2019. godine opisan je prikaz slučaja u kojem je provedeno liječenje dvojnog terapijom – adalimumabom i takrolimusom, s odličnom kontrolom bolesti i bez zabilježenih neželjenih učinaka<sup>89</sup>. Nakon 18 mjeseci dvojne terapije adalimumabom i takrolimusom pokušano je ukinuti adalimumab iz terapije, no tijekom 6 do 8 tjedana došlo je do značajne upale *pioderme*<sup>89</sup>. Kožna lezija i cijeljenje u *piodermi gangrenosum* prikazano je na Slici 2<sup>90</sup>.



**Slika 2.** *Pioderma gangrenosum*: a) ulcerozna kožna lezija – uzdignutih rubova uz centralne granulacije, okružena eritematoznim arealom b) faza cijeljenja – smanjenje upale četiri dana nakon uvođenja sistemskih kortikosteroida i ciklosporina (preuzeto i prilagođeno<sup>90</sup>)

### KERUBIZAM

Kerubizam je cistična multilokularna bolest čeljusti u kojoj gigantocelularne lezije zamjenjuju koštano tkivo čeljusti po simetričnom obrascu. Nasljeđuje se autosomno dominantno, a prvi put je opisana 1933. godine<sup>91</sup>. Bolest je dobila ime kerubizam zbog specifičnih fenotipskih karakteristika: punih, okruglih obraza i očiju usmjerenih ka nebu<sup>92</sup>. Koštane lezije u pravilu se pogoršavaju do puberteta nakon čega se smiruju, a ciste bivaju ispunjene nelamelarnim koštanim tkivom. Simptomi bolesti mogu varirati od minimalnih do životno ugrožavajućih<sup>93</sup>. Bolest je uzrokovana „missense“ mutacijama na genu za protein 2 koji veže domenu SH3 (SH3BP2) na kromosomu 4p16.3, što je nađeno u oko 80 % ispitanika<sup>94</sup>. Opisana su dva mehanizma: upalna reakcija uzrokovana pretjeranom proizvodnjom TNF-alfa i pojačana resorpcija zbog hiperaktivnih osteoklasta<sup>95-97</sup>. Kerubizam je vrlo rijetka bolest koja se nasljeđuje autosomno dominantno. Smatra se da bolest jednako zahvaća mušku i žensku populaciju svih etničkih i rasnih skupina, a prve se manifestacije pojavljuju od 2. do 7. godine života<sup>98,99</sup>. U kliničkoj su slici najtipičnije multiple, simetrične lezije u mandibuli i/ili maksili koje imaju tendenciju širenju i pojavljuju se u periodu od 2. do 7. godine života. Ako se radi o progresivnom obliku bolesti, može doći do bujanja fibroznog tkiva, što dovodi do otekline lica te u najtežim slučajevima do infiltracije orbita<sup>99,100</sup>. Motamedi je predložio gradaciju facijalnih koštanih lezija, koju je kasnije

pojednostavio Raposo-Amaral te joj dodao šesti stupanj<sup>101, 102</sup>: 1) lezije u mandibuli bez znakova resorpcije korijena zuba; 2) lezije u mandibuli i maksili bez znakova resorpcije korijena zuba; 3) lezije u mandibuli sa znakovima resorpcije korijena zuba; 4) lezije u mandibuli i maksili sa znakovima resorpcije korijena zuba; 5) rijetke, velike, rastuće i deformirajuće lezije u mandibuli i maksili koje mogu zahvatiti kondile i koronoidni nastavak mandibule; 6) rijetke, velike, rastuće i deformirajuće lezije u mandibuli, maksili i orbitama. U težim oblicima bolesti kada lezije uzrokuju resorpciju korijena zuba, opisani su poremećaji rasporeda mlječnih zuba te izostanak izbijanja trajnih zuba<sup>100, 103</sup>. U rijetkim slučajevima može doći do pomaka jezika unazad što može dovesti do opstrukcije dišnog puta, a opisan je i slučaj smrti osmogodišnjeg dječaka koja je prouzročena opstrukcijom dišnog sustava s posljedičnom aspiracijom, plućnom infekcijom i sepsom<sup>100, 104</sup>.

U dijagnostici se uz anamnestičke podatke i kliničku sliku može učiniti laboratorijska, radiološka i genetička obrada. U laboratorijskoj obradi mogu se evalvirati paratireoidni hormon, peptid vezan uz paratireoidni hormon (PTHrP), kalcitonin i alkalna fosfataza, no oni su najčešće u referentnim vrijednostima<sup>99</sup>. Na RTG snimku kostiju glave uočavaju se multiple, „prozračne“, simetrične lezije koje su najčešće pozicionirane u mandibuli. Za potvrdu dijagnoze preporučeno je učiniti gensko testiranje za mutacije na genu SH3BP2<sup>94</sup>.

Diferencijalna dijagnoza obuhvaća: cistični fibrozni osteitis, gigantocelularni tumor kosti, fibrozne displazije, hiperparatireoidizam – tumor čeljusti, te Noonanov sindrom<sup>98, 99</sup>.

U slučaju blagog oblika bolesti, koji ne remeti svakodnevno funkcioniranje niti značajno narušava izgled, preporučeno je praćenje tijekom bolesti jer u velikom broju slučajeva tegobe same regresiraju nakon puberteta. U slučaju teškog oblika bolesti u kojem dolazi do značajnijeg narušavanja izgleda, funkcioniranja ili opstrukcije dišnog puta, indiciran je operativni zahvat: resekcija ili kiretaža<sup>105</sup>. Ti se operativni zahvati u pravilu provode nakon puberteta, no ako su tegoba jake, zahvat se može provesti i prije puberteta. Ako tijekom bolesti dođe do pomicanja položaja bulbusa ili gubitka vida, provode se operativni zahvati na or-

biti<sup>106</sup>. U slučaju zahvaćanja zubnog korijena i kočenja izrastanja trajnih zuba pristupa se kirurškoj ekspoziciji impaktiranih zuba<sup>107</sup>. Nema jasnih smjernica o farmakološkom liječenju kerubizma. Liječenje kalcitoninom pokazalo je oprečne rezultate u dvama istraživanjima – u jednom kalcitonin nije imao nikakvog učinka<sup>108</sup>, dok je u drugom pokazao zadovoljavajući učinak<sup>109</sup>. Liječenje denosumabom pokazalo je učinak u smislu transformacije cističkih „mekih lezija“ u sklerotičnu kost<sup>110</sup>. U jednom istraživanju pokušano je liječenje inhibitorom TNF-alfa, no bez zabilježenog uspjeha<sup>111</sup>. Liječenje inhibitorom tirozin-kinaze (imatinib) pokazalo je zadovoljavajuće rezultate u jednom kliničkom istraživanju<sup>112</sup>. Inhibitor slezenske tirozin-kinaze (engl. *Spleen tyrosine kinase* – SYK) – entospletinib, pokazao je zadovoljavajuće učinke u istraživanju na miševima s fenotipom kerubizma, no potrebno je učiniti i kliničko istraživanje na pedijatrijskoj populaciji<sup>113</sup>.

## MATERIJALI I METODE

Provedeno je pretraživanje baze podataka PubMed i Medline na temelju čega su izdvojeni podatci o epidemiologiji, kliničkoj slici, dijagnostici, liječenju i prognozi autoinflamatornih bolesti kostiju. Navedeno pretraživanje učinjeno je koristeći ključne riječi po MESH-u: *autoinflammatory, bone, cherubism, CNO, CRMO, DIRA, Majeed, PAPA syndrome, SAPHO*. Prilikom pretraživanja ključne su riječi povezivane Booleovim (Boolean) operatorima: „I“ („AND“) te „II“ („OR“). Kombinacija Booleovih operatora bila je sljedeća: ((*autoinflammatory*) AND (*bone*)) AND ((*SAPHO*) OR (*CRMO*) OR (*CNO*) OR (*Majeed*) OR (*DIRA*) OR (*PAPA syndrome*) OR (*cherubism*)), što je rezultiralo 120 radova. Fotografije i slikovni zapisi korišteni u ovom radu preuzeti su s mreže *ResearchGate* radi slikovnog prikaza simptoma pojedinih autoinflamatornih bolesti kostiju s ciljem edukacije i lakšeg prepoznavanja u dijagnostici, a svi su implementirani materijali akreditirani i odobreni od izvornih autora. Glavni kriteriji za uključivanje pojedine studije u ovaj rad jesu podatci o dijagnostici i/ili liječenju autoinflamatorne bolesti kostiju. Ostali uključni kriteriji bili su epidemiološki podatci, obilježja kliničke slike te prognoza ishoda autoinflamatorne bolesti kostiju. Kriteriji za isklju-

čenje radova jesu: primarna dijagnostika pojedinih dermatoloških simptoma i bolesti koje se javljaju u sklopu nekog od sindroma autoinflamatornih bolesti kostiju te spominjanje određenog sindroma autoinflamatornih bolesti kostiju isključivo s ciljem kako bi se taj sindrom naveo kao rijetka varijanta unutar koje se primarno obrađivana patologija tog rada može manifestirati. Nakon pregleda svih 120 radova izdvojeni su neki radovi koji su se ponavljali, a izbačeni su svi radovi koji nisu zadovoljili kriterije uključenja. Nakon toga je ukupno ostalo 112 radova.

## RASPRAVA

Kerubizam se kliničkom slikom i RTG nalazom najviše razlikuje od ostalih bolesti opisanih u ovom radu, a zbog sličnosti prezentacije CRMO i SAPHO sindroma provedeno je istraživanje kako bi se te sličnosti jasno zabilježile i pronašle ključne razlike<sup>91-104, 114</sup>. Dok za neke od autoinflamatornih bolesti kostiju (SAPHO sindrom i CRMO/CNO) već postoje predloženi, definirani dijagnostički kriteriji, za ostale takvi dijagnostički kriteriji još nisu strukturno formirani<sup>38, 64, 65</sup>. Predložene su tri skupine dijagnostičkih kriterija za SAPHO sindrom (Tablica 1)<sup>38</sup>. Sve tri skupine velikim se dijelom preklapaju i mogu se koristiti u dijagnostici SAPHO sindroma<sup>38</sup>. Mišljenja smo da su kriteriji prema Benhamou i suradnicima najspecifičniji te da uz učinjen MR s ciljem otkrivanja „tihih“ lezija, postavljaju adekvatan temelj pravovremenoj dijagnostici SAPHO sindroma<sup>24, 38</sup>. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se odabrali što specifičniji kriteriji za postavljanje dijagnoze SAPHO sindroma. Predložene su dvije skupine dijagnostičkih kriterija za CRMO/CNO (Tablica 2 i 3)<sup>64, 65</sup>. Janssonovi kriteriji (Tablica 2) uz koštane obuhvaćaju i kožne manifestacije bolesti, no ne sadržavaju kriterij radiološke obrade metodom MR-a u STIR sekvenciji, prema protokolu nužan za postavljanje dijagnoze<sup>64</sup>. Bristolski kriteriji (Tablica 3) obuhvaćaju radiološku obradu metodom MR-a u STIR sekvenciji, prema protokolu nužan kriterij za postavljanje dijagnoze<sup>65</sup>. Budući da MR u STIR sekvenciji prema protokolu može u ranom stadiju detektirati i asimptomatske lezije, mišljenja smo da su Bristolski kriteriji adekvatniji u što ranijem prepoznavanju bolesti i postavljanju dijagnoze,

no predlažemo da se u obzir prilikom postavljanja dijagnoze uzmu i kožne manifestacije (najčešće palmoplantarna pustuloza i/ili psorijaza)<sup>55, 56, 64, 65</sup>. Potrebna su dodatna istraživanja kako bi se postavili što točniji kriteriji u dijagnostici CRMO/CNO. Za DIRA sindrom nema strukturno formiranih dijagnostičkih kriterija. Budući da se bolest u pravilu uočava u prve dvije godine života i u pravilu je karakterizirana izrazitim pustuloznim osipom koji nije ograničen na dlanove i/ili stopala,

Odabir adekvatnog modaliteta i protokola u liječenju autoinflamatornih bolesti kostiju predstavlja izazov u kliničkoj praksi zbog otežanog postavljanja dijagnoze i nedovoljno istraženih medikamentnih opcija. Primjena bioloških lijekova (inhibitora TNF-alfa i inhibitora IL-1), izvan propisanih indikacija, do sada je dala relativno zadovoljavajuće rezultate. Potencijal pokazuju i inhibitori interleukina 17 i 23.

navedeno može poslužiti kao indikator za postavljanje sumnje na DIRA sindrom<sup>66-68</sup>. Predlažemo učiniti RTG toraksa i femura s ciljem pronalaska karakterističnih radioloških znakova: proširenja anteriornog dijela rebra i periostalnog prekrivanja („cloaking“) glave femura<sup>66-68</sup>. U kliničkom nalazu treba obratiti pozornost na potencijalnu prisutnost onihomadeze (Slika 1)<sup>66, 67</sup>. Za konačnu potvrdu dijagnoze preporučujemo učiniti CMA s ciljem detektiranja velikih delecija na IL-1RN<sup>67, 69</sup>. Majeedov sindrom opisuje karakterističan trijas: CRMO, CDA i neutrofilna dermatoza<sup>73, 74</sup>. Mišljenja smo da u slučaju istovremene manifestacije litičkih koštanih lezija bez zahvaćanja klavikule, mandibule, zdjelice i kralješnice kao u izoliranom CRMO, manifestacije mikrocitne i hipokromne anemije, manifestacije Sweetova sindroma i rekurentnih vrućica, s relativnom sigurnošću možemo postaviti dijagnozu Majeedova sindroma, no za konačnu potvrdu dijagnoze potrebno je učiniti i ciljano gensko testiranje za detekciju mutacija na genu LPIN2<sup>73-80</sup>. PAPA sindrom karakterizira sterilni, rekurentni, erozivni artritis u dječjoj dobi čiji se intenzitet u doba adolescencije smanjuje dok se pojavljuju kožni simptomi (*pioderma gangrenosum* i akne)<sup>82-86</sup>. Karakteristična „smjena“

koštanih i kožnih simptoma uz svojstvo autosomno dominantnog nasljeđivanja može poslužiti kao jedan od potencijalnih kriterija za postavljanje dijagnoze PAPA sindroma<sup>82-87</sup>. Mišljenja smo da su dijagnostički kriteriji za postavljanje dijagnoze kerubizma, osobito u odnosu na druge autoinflamatorne bolesti kostiju, poprilično jasni<sup>91-101</sup>. Postoji i stupnjevanje koštanih lezija u čeljusti po Motamediju i Raposo-Amaralu<sup>91-104</sup>. Odabir adekvatnog modaliteta i protokola u liječenju autoinflamatornih bolesti kostiju predstavlja velik izazov u kliničkoj praksi, primarno zbog otežanog postavljanja dijagnoze, kompleksne i nepotpuno razjašnjene patogeneze te nedovoljno istraženih medikamentnih opcija. U liječenju SAPHO sindroma opisano je više medikamentnih opcija<sup>28-37</sup>. U slučajevima neučinkovitosti terapije lijekovima iz skupine NSAR i DMARD, zadovoljavajući rezultati dobiveni su aplikacijom inhibitora IL-1 ili inhibitora TNF-alfa, no oni su bili primijenjeni izvan do sada određenih indikacija<sup>28-34</sup>. Za potvrdu učinkovitosti, u domeni osteoartikularnih i kožnih tegoba, potrebna su dodatna istraživanja vezana uz terapiju inhibitorima IL-12/23 i IL-17<sup>36</sup>.

U liječenju CRMO/CNO opisane su medikamentne opcije koje obuhvaćaju: NSAR, DMARD, inhibitore TNF-alfa, glukokortikoide i bisfosfonate<sup>39, 50, 55, 59-63</sup>. U slučaju izostanka dobre kontrole bolesti nakon liječenja lijekovima iz skupine NSAR i DMARD, inhibitori TNF-alfa pokazali su dobre rezultate pri primjeni izvan propisanih indikacija<sup>55, 61, 62</sup>. Dodatna bi istraživanja mogla otkriti učinkovitost drugih bioloških lijekova u liječenju CRMO/CNO.

U liječenju DIRA sindroma jedino je primjena (izvan propisanih indikacija) neselektivnog inhibitora IL-1 pokazala adekvatan učinak u svim aspektima bolesti<sup>67, 70, 71</sup>. Nakon prestanka aplikacije lijeka došlo je do relapsa u kratkom vremenskom periodu, stoga smo mišljenja da bi kontinuirana aplikacija neselektivnog inhibitora IL-1 mogla imati važnu ulogu u kontroli bolesti<sup>67</sup>. Potrebna su daljnja, intenzivna istraživanja vezana uz liječenje DIRA sindroma<sup>67, 70, 71</sup>.

U liječenju CRMO komponente unutar Majeedova sindroma zadovoljavajući terapijski odgovor postignut je jedino primjenom (izvan propisanih indikacija) neselektivnog inhibitora IL-1 i selektivnog inhibitora IL-1 beta, s međusobno sličnim

učinkom<sup>76, 77, 81</sup>. U liječenju PAPA sindroma testirano je više medikamentnih opcija<sup>86, 88, 89</sup>. Istraživanja su pokazala da su blokatori TNF-alfa (adalimumab i infliksimab) i kombinacija adalimumaba s takrolimusom, za sada, dali najbolje rezultate u regresiji koštanih manifestacija i *pioderme gangrenosum*<sup>86, 89</sup>. U prikazu slučaja u kojem je provedeno liječenje dvojnog terapijom – adalimumabom i takrolimusom, došlo je do značajne upale *pioderme gangrenosum* nakon privremenog ukidanja adalimumaba iz terapije<sup>89</sup>. Zbog navedenoga mišljenja smo da bi blokator TNF-alfa (adalimumab) mogao biti ključan u održavanju bolesti u remisiji, no potrebna su daljnja istraživanja<sup>86, 88, 89</sup>. Navedeni su lijekovi davani izvan propisanih indikacija. Smatramo da su indikacije za operacijske zahvate vezane uz kerubizam jasno definirane<sup>105-107</sup>. Bolest se u pravilu samo prati ako je blagog tijeka, zato što simptomi nakon puberteta često sami regresiraju, a za evaluaciju medikamentnih opcija potrebna su daljnja istraživanja<sup>93, 99, 100, 109-113</sup>.

#### ZAKLJUČAK

Autoinflamatorne bolesti kostiju vrlo su rijetke, a njihovo je glavno obilježje sterilna upala kostiju koja je praćena kožnom patologijom. Obuhvaćaju različite sindrome: sinovitis, akne, pustulozu, hiperostozu, osteitis (SAPHO sindrom), kronični rekurirajući multifokalni osteomijelitis (CRMO), kronični nebakterijski osteomijelitis (CNO), Majeedov sindrom, deficijenciju antagonista za receptor interleukina-1 (DIRA sindrom), piogeni artritis, *piodermu gangrenosum*, akne (PAPA sindrom) i kerubizam. U raspravi su, na temelju trenutno dostupnih spoznaja, elaborirani faktori vezani uz dijagnostiku i liječenje te su istaknuti potencijalni dijagnostički kriteriji i modaliteti liječenja prilikom kojih su zabilježeni zadovoljavajući rezultati. Budući da autoinflamatorne bolesti zahvaćaju više organskih sustava i simptomima se međusobno preklapaju, njihova je rana dijagnostika, a posljedično tome i liječenje otežano. Primjena bioloških lijekova (primarno inhibitora TNF-alfa i inhibitora IL-1), izvan propisanih indikacija, do sada je dala relativno zadovoljavajuće rezultate u kontroli simptoma u sklopu autoinflamatornih bolesti kostiju. U novije su vrijeme po-

tencijal pokazali inhibitori interleukina 17 i 23. Inhibitor slezenske tirozin-kinaze (SYK) – entospletinib, pokazao je zadovoljavajuće rezultate u liječenju kerubizma kod miševa i prema tome ima potencijal za daljnja istraživanja. Potrebno je provesti daljnja istraživanja s ciljem stjecanja novih spoznaja u dijagnostici i liječenju autoinflamatornih bolesti kostiju.

### Zahvale

Zahvaljujemo autorima Naramali, Dalalu, Adapi i suradnicima zbog dozvole otvorenog pristupa i dozvole za neograničeno distribuiranje rada iz kojeg je uzeta Slika 1.

Zahvaljujemo autorici imenom Ana Gameiro na dozvoli za korištenje slike koja je navedena kao Slika 2 u ovom radu.

**Izjava o sukobu interesa:** Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

### LITERATURA

- McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999; 97:133.
- Costenbader KH, Gay S, Alarcón-Riquelme ME, Iaccarino L, Doria A. Genes, epigenetic regulation and environmental factors: Which is the most relevant in developing autoimmune diseases? *Autoimmun Rev*. 2012;11: 604–609.
- Zhernakova A, Withoff S, Wijmenga C. Clinical implications of shared genetics and pathogenesis in autoimmune diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9:646–59.
- Doria A, Zen M, Bettio S, Gatto M, Bassi N, Nalotto L et al. Autoinflammation and autoimmunity: Bridging the divide. *Autoimmun Rev*. 2012;12:22–30.
- Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R, Aksentijevich I, Torosyan Y, Samuels J, et al. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell* 2010;140: 784–790.
- Nigrovic PA, Lee PY, Hoffman HM. Monogenic autoinflammatory disorders: Conceptual overview, phenotype, and clinical approach. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146:925.
- Stern SM, Ferguson PJ. Autoinflammatory bone diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2013; 39:735.
- Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF, Beranek L, Kaplan G, Prost A. [Acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome. Results of a national survey. 85 cases]. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1987;54:187.
- Benhamou CL, Chamot AM, Kahn MF. Synovitis-acne-pustulosis hyperostosis-osteomyelitis syndrome (SAPHO). A new syndrome among the spondyloarthropathies? *Clin Exp Rheumatol* 1988;6:109.
- Rukavina I. SAPHO syndrome: a review. *J Child Orthop* 2015;9:19.
- Hurtado-Nedelec M, Chollet-Martin S, Chapeton D, Hugot JP, Hayem G, Gérard B. Genetic susceptibility factors in a cohort of 38 patients with SAPHO syndrome: a study of PSTPIP2, NOD2, and LPIN2 genes. *J Rheumatol* 2010; 37:401.
- Kotilainen P, Merilahti-Palo R, Lehtonen OP, Manner I, Helander I, Möttönen T et al. Propionibacterium acnes isolated from sternal osteitis in a patient with SAPHO syndrome. *J Rheumatol* 1996;23:1302.
- Colina M, Lo Monaco A, Khodeir M, Trotta F. Propionibacterium acnes and SAPHO syndrome: a case report and literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:457.
- Hurtado-Nedelec M, Chollet-Martin S, Nicaise-Roland P, Grootenboer-Mignot S, Ruimy R, Meyer O et al. Characterization of the immune response in the synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:1160.
- Hayem G, Bouchaud-Chabot A, Benali K, Roux S, Palazzo E, Silbermann-Hoffman O et al. SAPHO syndrome: a long-term follow-up study of 120 cases. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 29:159.
- Colina M, Trotta F. Clinical and radiological characteristics of SAPHO syndrome. *Curr Rheumatol Rev* 2013;9:22.
- Cianci F, Zoli A, Gremese E, Ferraccioli G. Clinical heterogeneity of SAPHO syndrome: challenging diagnose and treatment. *Clin Rheumatol* 2017;36:2151.
- Dihlmann W, Dihlmann SW. Acquired hyperostosis syndrome: spectrum of manifestations at the sternocostoclavicular region. Radiologic evaluation of 34 cases. *Clin Rheumatol* 1991; 10:250.
- Depasquale R, Kumar N, Lalam RK, Tins BJ, Tyrrell PN, Singh J et al. SAPHO: What radiologists should know. *Clin Radiol* 2012;67:195.
- Wang M, Li Y, Cao Y, Lu X, Liu Y, Zhao J et al. Mandibular involvement in SAPHO syndrome: a retrospective study. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:312.
- Nguyen MT, Borchers A, Selmi C, Naguwa SM, Cheema G, Gershwin ME. The SAPHO syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 42:254.
- Ozyemisci-Taskiran O, Bölükbasi N, Gögüs F. A hidradenitis suppurativa related SAPHO case associated with features resembling spondylarthropathy and proteinuria. *Clin Rheumatol* 2007;26:789.
- Naves JE, Cabré E, Mañosa M, Grados D, Olivé A, Domènech E. A systematic review of SAPHO syndrome and inflammatory bowel disease association. *Dig Dis Sci* 2013;58:2138.
- Zhang LH, Han SB, Song L, Gao S, Zhao Q, Deng XL et al. Comparative analysis and differentiation between SAPHO syndrome and spondyloarthropathies using whole-spine MRI. *Clin Radiol* 2021;76:394.e9.
- Kohlfuerst S, Igerc I, Lind P. FDG PET helpful for diagnosing SAPHO syndrome. *Clin Nucl Med* 2003;28:838.
- Umeda M, Kawashiri SY, Nishino A, Koga T, Ichinose K, Michitsuji T et al. Synovitis of sternoclavicular and peripheral joints can be detected by ultrasound in patients with SAPHO syndrome. *Mod Rheumatol* 2017;27:881.
- Przepiera-Będzak H, Fischer K, Brzosko M. Serum levels of angiogenic cytokines in psoriatic arthritis and SAPHO syndrome. *Pol Arch Med Wewn* 2013;123:297.
- Colina M, Govoni M, Orzincolo C, Trotta F. Clinical and radiologic evolution of synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: a single center study of a cohort of 71 subjects. *Arthritis Rheum* 2009;61:813.

29. Firinu D, Garcia-Larsen V, Manconi PE, Del Giacco SR. SAPHO Syndrome: Current Developments and Approaches to Clinical Treatment. *Curr Rheumatol Rep* 2016;18:35.
30. Colina M, Trotta F. Antibiotics may be useful in the treatment of SAPHO syndrome. *Mod Rheumatol* 2014;24:697.
31. Olivieri I, Padula A, Palazzi C. Pharmacological management of SAPHO syndrome. *Expert Opin Investig Drugs* 2006;15:1229.
32. Azevedo VF, Dal Pizzol VI, Lopes H, Coelho SP, Czecko LE. [Methotrexate to treat SAPHO syndrome with keloidal scars]. *Acta Reumatol Port* 2011;36:167.
33. Ben Abdelghani K, Dran DG, Gottenberg JE, Morel J, Sibilia J, Combe B. Tumor necrosis factor-alpha blockers in SAPHO syndrome. *J Rheumatol* 2010; 37:1699.
34. Firinu D, Murgia G, Lorrain MM, Barca MP, Peralta MM, Manconi PE et al. Biological treatments for SAPHO syndrome: an update. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2014; 13:199.
35. Kerrison C, Davidson JE, Cleary AG, Beresford MW. Pamidronate in the treatment of childhood SAPHO syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1246.
36. Wendling D, Aubin F, Verhoeven F, Prati C. IL-23/Th17 targeted therapies in SAPHO syndrome. A case series. *Joint Bone Spine* 2017;84:733.
37. Daoussis D, Konstantopoulou G, Kraniotis P, Sakkas L, Lioussis SN. Biologics in SAPHO syndrome: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2019;48:618.
38. Liu S, Tang M, Cao Y, Li C. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: review and update. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2020;12:17597
39. 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.
40. Greenwood S, Leone A, Cassar-Pullicino VN. SAPHO and Recurrent Multifocal Osteomyelitis. *Radiol Clin North Am* 2017;55:1035.
41. Beck C, Girschick HJ, Morbach H, Schwarz T, Yimam T, Frenkel J, et al. Mutation screening of the IL-1 receptor antagonist gene in chronic non-bacterial osteomyelitis of childhood and adolescence. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29:1040.
42. Golla A, Jansson A, Ramser J, Hellebrand H, Zahn R, Meitinger T et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO): evidence for a susceptibility gene located on chromosome 18q21.3-18q22. *Eur J Hum Genet* 2002;10:217.
43. Bousvaros A, Marcon M, Treem W, Waters P, Issenman R, Couper R et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis associated with chronic inflammatory bowel disease in children. *Dig Dis Sci* 1999;44:2500.
44. 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.
45. Kaiser D, Bolt I, Hofer M, Relly C, Berthet G, Bolz D et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis in children: a retrospective multicenter study. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015;13:25.
46. Cox AJ, Zhao Y, Ferguson PJ. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis and Related Diseases-Update on Pathogenesis. *Curr Rheumatol Rep* 2017;19:18.
47. Scianaro R, Insalaco A, Bracci Laudiero L, De Vito R, Pezzullo M, Teti A et al. Deregulation of the IL-1 $\beta$  axis in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2014;12:30.
48. Roderick MR, Sen ES, Ramanan AV. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children and adults: current understanding and areas for development. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57:41.
49. Jansson AF, Grote V, ESPED Study Group. Nonbacterial osteitis in children: data of a German Incidence Surveillance Study. *Acta Paediatr* 2011;100:1150.
50. Wipff J, Costantino F, Lemelle I, Pajot C, Duquesne A, Lorrain M et al. A large national cohort of French patients with chronic recurrent multifocal osteitis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:1128.
51. Hofmann SR, Kapplusch F, Girschick HJ, Morbach H, Pablik J, Ferguson PJ et al. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO): Presentation, Pathogenesis, and Treatment. *Curr Osteoporos Rep* 2017;15:542.
52. Costa-Reis P, Sullivan KE. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Clin Immunol* 2013; 33:1043.
53. Jansson A, Renner ED, Ramser J, Mayer A, Haban M, Meindl A, et al. Classification of non-bacterial osteitis: retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:154.
54. Hofmann SR, Böttger F, Range U, Lück C, Morbach H, Girschick HJ et al. Serum Interleukin-6 and CCL11/Eotaxin May Be Suitable Biomarkers for the Diagnosis of Chronic Nonbacterial Osteomyelitis. *Front Pediatr* 2017;5:256.
55. Zhao Y, Dedeoglu F, Ferguson PJ, Lapidus SK, Laxer RM, Bradford MC et al. Physicians' Perspectives on the Diagnosis and Treatment of Chronic Nonbacterial Osteomyelitis. *Int J Rheumatol* 2017; 2017:7694942.
56. Fritz J, Tzaribatchev N, Claussen CD, Carrino JA, Horger MS. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: comparison of whole-body MR imaging with radiography and correlation with clinical and laboratory data. *Radiology* 2009;252:842.
57. Jansson AF, Müller TH, Gliera L, Ankerst DP, Wintergerst U, Belohradsky BH, et al. Clinical score for nonbacterial osteitis in children and adults. *Arthritis Rheum* 2009; 60:1152.
58. von Kalle T, Heim N, Hospach T, Langendörfer M, Winkler P, Stuber TI. Typical patterns of bone involvement in whole-body MRI of patients with chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Rofo* 2013;185:655.
59. Zhao Y, Laxer R, Ferguson P. Treatment Advances in Chronic Non-Bacterial Osteomyelitis and Other Autoinflammatory Bone Conditions. *Curr Treatm Opt Rheumatol* 2017;3:17.
60. 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.
61. Zhao Y, Wu EY, Oliver MS, Cooper AM, Basiaga ML, Vora SS et al. Consensus Treatment Plans for Chronic Nonbacterial Osteomyelitis Refractory to Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and/or With Active Spinal Lesions. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018;70:1228.
62. Schnabel A, Range U, Hahn G, Berner R, Hedrich CM. Treatment Response and Longterm Outcomes in Chil-

- dren with Chronic Nonbacterial Osteomyelitis. *J Rheumatol* 2017; 44:1058.
63. 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.
  64. When Local Bone Pain Is Just the Tip of the Iceberg—A Case Report of Three Patients With Chronic Multifocal Recurrent Osteomyelitis and Some Red Flags to Help Make the Diagnosis – Scientific Figure on ResearchGate. Available from: [https://www.researchgate.net/figure/Jansson-criteria-for-diagnosis-of-CRMO\\_tbl2\\_336539562](https://www.researchgate.net/figure/Jansson-criteria-for-diagnosis-of-CRMO_tbl2_336539562) [accessed 21 Aug, 2023]
  65. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) – advancing the diagnosis – Scientific Figure on ResearchGate. Available from: [https://www.researchgate.net/figure/Bristol-diagnostic-criteria-for-CRMO\\_fig3\\_307528982](https://www.researchgate.net/figure/Bristol-diagnostic-criteria-for-CRMO_fig3_307528982) [accessed 21 Aug, 2023]
  66. Cowen EW, Goldbach-Mansky R. DIRA, DITRA, and new insights into pathways of skin inflammation: what's in a name? *Arch Dermatol* 2012;148:381.
  67. Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ, Dancy P, Frenkel J, van Royen-Kerkhoff A, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med* 2009;360:2426.
  68. Jesus AA, Osman M, Silva CA, Kim PW, Pham TH, Gadaña M et al. A novel mutation of IL1RN in the deficiency of interleukin-1 receptor antagonist syndrome: description of two unrelated cases from Brazil. *Arthritis Rheum* 2011;63:4007–17.
  69. Romano M, Arici ZS, Piskin D, Alehashemi S, Aletaha D, Barron K, et al. The 2021 EULAR/American College of Rheumatology points to consider for diagnosis, management and monitoring of the interleukin-1 mediated autoinflammatory diseases: cryopyrin-associated periodic syndromes, tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, mevalonate kinase deficiency, and deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist, *Annals of the Rheumatic Diseases* 2022;81:907-921.
  70. Kuemmerle-Deschner JB, Welzel T, Hoertnagel K, Tsiflikas I, Hospach A, Liu X et al. New variant in the IL1RN gene (DIRA) associated with late-onset, CRMO-like presentation. *Rheumatology* 2020;59:3259-63.
  71. Garg M, de Jesus AA, Chapelle D, Dancy P, Herzog R, Rivas-Chacon R, et al . Rilonacept maintains long-term inflammatory remission in patients with deficiency of the IL-1 receptor antagonist. *JCI Insight* 2017;2.
  72. Hydrochlorothiazide vs Venlafaxine: Drug-induced Bullous Pemphigoid – Scientific Figure on ResearchGate. Available from: [https://www.researchgate.net/figure/Onychomadesis-of-the-nails-shedding-of-the-nails-beginning-at-the-proximal-end\\_fig1\\_334021138](https://www.researchgate.net/figure/Onychomadesis-of-the-nails-shedding-of-the-nails-beginning-at-the-proximal-end_fig1_334021138) [accessed 1 Sep, 2023]
  73. Ferguson PJ, Chen S, Tayeh MK, Ochoa L, Leal SM, Pelet A 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.
  74. Majeed HA, Kalaawi M, Mohanty D, Teebi AS, Tunjekar MF, al-Gharbawy F 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: 730–734.
  75. Lordén G, Sanjuán-García I, de Pablo N, Meana C, Alvarez-Miguel I, Pérez-García MT et al. Lipin-2 regulates NLRP3 inflammasome by affecting P2X7 receptor activation. *J Exp Med* 2017;214:511.
  76. Herlin T, Fiirgaard B, Bjerre M, Kerndrup G, Hasle H, Bing X, et al. Efficacy of anti-IL-1 treatment in Majeed syndrome. *Ann Rheum Dis* 2013;72:410.
  77. Pinto-Fernandez C. Seoane-Reula ME. Efficacy of treatment with IL-1RA in Majeed syndrome. *Allergol. Immunopathol* 2017;45:99–101.
  78. Majeed HA, Al-Tarawna M, El-Shanti H, Kamel B, Al-Khalileh F. The syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia. Report of a new family and a review. *Eur. J. Pediatr* 2001;160:705–710.
  79. Rao AP, Gopalakrishna DB, Bing X, Ferguson PJ. Phenotypic Variability in Majeed Syndrome. *J. Rheumatol* 2016;43:1258–1259.
  80. Liu J, Hu XY, Zhao ZP, Guo RL, Guo J, Li W et al. Compound heterozygous LPIN2 pathogenic variants in a patient with Majeed syndrome with recurrent fever and severe neutropenia: case report. *BMC Med Genet* 2019; 20:182.
  81. Ferguson PJ, El-Shanti H. Majeed Syndrome: A Review of the Clinical, Genetic and Immunologic Features. *Biomolecules* 2021;11:367.
  82. Shoham NG, Centola M, Mansfield E, Hull KM, Wood G, Wise CA, et al. Pyrin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:13501–13506.
  83. Lindor NM, Arsenault TM, Solomon H, Seidman CE, McEvoy MT. A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum and acne: PAPA syndrome. *Mayo Clin Proc* 1997;72:611–615.
  84. Smith EJ, Allantaz F, Bennett L, Zhang D, Gao X, Wood G et al. Clinical, Molecular, and Genetic Characteristics of PAPA Syndrome: A Review. *Curr Genomics* 2010;11:519.
  85. Marzano AV, Trevisan V, Gattorno M, Ceccherini I, De Simone C, Crosti C. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, and hidradenitis suppurativa (PAPASH): a new autoinflammatory syndrome associated with a novel mutation of the PSTPIP1 gene. *JAMA Dermatol* 2013;149:762.
  86. Demidowich AP, Freeman AF, Kuhns DB, Aksentijevich I, Gallin JI, Turner ML et al. Brief report: genotype, phenotype, and clinical course in five patients with PAPA syndrome (pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne). *Arthritis Rheum* 2012; 64:2022.
  87. Fernandes SJ, Valdomir Nadaf MI, Monteiro NH, Nadaf IN, Lélis CR, Takano BY et al. Clinical and Genetic Findings of the First Report of PAPA Syndrome in Brazil. *Case Reports Immunol* 2021;2021:6660937.
  88. Dierselhuys MP, Frenkel J, Wulffraat NM, Boelens JJ. Anakinra for flares of pyogenic arthritis in PAPA syndrome, *Rheumatology*, Volume 44, Issue 3, March 2005, Pages 406–408.
  89. Sood AK, McShane DB, Googe PB, Wu EY. Successful Treatment of PAPA Syndrome with Dual Adalimumab and Tacrolimus Therapy. *J Clin Immunol* 2019;39:832–835.
  90. Pyoderma gangrenosum: Challenges and solutions – Scientific Figure on ResearchGate. Available from:

- [https://www.researchgate.net/figure/A-Ulcerative-stage-of-a-pyoderma-gangrenosum-lesion-showing-the-typical-violaceous\\_fig1\\_278044366](https://www.researchgate.net/figure/A-Ulcerative-stage-of-a-pyoderma-gangrenosum-lesion-showing-the-typical-violaceous_fig1_278044366) [accessed 6 Sep, 2023]
91. Jones WA: Familial multilocular cystic disease of the jaws. *American Journal of Cancer* 1933;17:946-950.
  92. Jones WA, Gerrie J, Pritchard J: Cherubism—familial fibrous dysplasia of the jaws. *J Bone Joint Surg* 1950; 32-B:334-47.
  93. Reichenberger EJ, Levine MA, Olsen BR, Papadaki ME, Lietman SA. The role of SH3BP2 in the pathophysiology of cherubism. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:S5.
  94. Ueki Y, Tiziani V, Santanna C, Fukai N, Maulik C, Garfinkle J et al. Mutations in the gene encoding c-Abl-binding protein SH3BP2 cause cherubism. *Nat Genet* 2001; 28:125-6.
  95. Chen G, Dimitriou ID, La Rose J, Ilangumaran S, Yeh WC, Doody G et al. The 3BP2 adapter protein is required for optimal B-cell activation and thymus-independent type 2 humoral response. *Mol Cell Biol* 2007;27:3109-22.
  96. Ueki Y, Lin CY, Senoo M, Ebihara T, Agata N, Onji M et al. Increased myeloid cell responses to M-CSF and RANKL cause bone loss and inflammation in SH3BP2 “cherubism” mice. *Cell* 2007;128:71-83.
  97. Lietman SA, Kalinchinko N, Deng X, Kohanski R, Levine MA. Identification of a novel mutation of SH3BP2 in cherubism and demonstration that SH3BP2 mutations lead to increased NFAT activation. *Hum Mutat* 2006; 27:717-8.
  98. Chrcanovic BR, Guimarães LM, Gomes CC, Gomez RS. Cherubism: a systematic literature review of clinical and molecular aspects. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg* 202;50: 43–53.
  99. Papadaki ME, Lietman SA, Levine MA, Olsen BR, Kaban LB, Reichenberger EJ. Cherubism: best clinical practice. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:S6.
  100. Kozakiewicz M, Perczynska-Partyka W, Kobos J: Cherubism—clinical picture and treatment. *Oral Dis* 2001;7: 123-30.
  101. Kalantar Motamedi MH: Treatment of cherubism with locally aggressive behavior presenting in adulthood: report of four cases and a proposed new grading system. *Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 1998;56:1336-42.
  102. Raposo-Amaral CE, de Campos Guidi M, Warren SM, Almeida AB, Amstalden EM, Tiziane V et al. Two-stage surgical treatment of severe cherubism. *Ann Plast Surg* 2007;58:645-51.
  103. Pontes FS, Ferreira AC, Kato AM, Pontes HA, Almeida DS, Rodini CO, et al. Aggressive case of cherubism: 17-year follow-up. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71:831-5.
  104. Silva EC, de Souza PE, Barreto DC, Dias RP, Gomez RS. An extreme case of cherubism. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002;40:45-8.
  105. Papadaki ME, Troulis MJ, Kaban LB: Advances in diagnosis and management of fibro-osseous lesions. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2005;17: 415-34.
  106. Carroll AL, Sullivan TJ: Orbital involvement in cherubism. *Clin Experiment Ophthalmol* 2001;29: 38-40.
  107. Troulis MJ, Williams WB, Kaban LB: Staged protocol for resection, skeletal reconstruction, and oral rehabilitation of children with jaw tumors. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62: 335-43.
  108. Lannon DA, Earley MJ. Cherubism and its charlatans. *Br J Plast Surg* 2001;54:708–11.
  109. Zoe N, Antigoni S, Christodoulos L, Albaghal Y, Zervides C, Ilana K. Cherubism treated with intranasal calcitonin: A case report and literature review. *Oral Maxillofac Surg cases* 2021;7:100225.
  110. Kugushev AY, Lopatin AV, Yasonov SA., Rogozhin DV, Kurbanov FA. Cherubism in 8 years-old child: treatment experience. *MOJ Tumor Res* 2018;1:76-79.
  111. Hero M, Suomalainen A, Hagström J, Stoor P, Kontio R, Alapulli H. Anti-tumor necrosis factor treatment in cherubism—clinical, radiological and histological findings in two children. *Bone* 2013;52:347–53.
  112. Ricalde P, Ahson I, Schaefer ST. A paradigm shift in the management of cherubism? a preliminary report using imatinib. *J Oral Maxillofac Surgery* 2019;77:1278.e1–1278.e7.
  113. Yoshimoto T, Hayashi T, Kondo T, Kittaka M, Reichenberger EJ, Ueki Y. Second-generation SYK inhibitor entospletinib ameliorates fully established inflammation and bone destruction in the cherubism mouse model. *J Bone Mineral Res* 2018;33:1513–9.
  114. Jelušić M, Čekada N, Frković M, Potočki K, Skerlev M, Murat-Sušić S et al. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO) and Synovitis Acne Pustulosis Hyperostosis Osteitis (SAPHO) Syndrome – Two Presentations of the Same Disease? *Acta Dermatovenerol Croat* 2018;26: 212-219.