



**COMPLEXO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD
SANTOS
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM PEDIATRIA**



Jéssica da Silva Machado Nobre

**OSTEOMIELITE CRÔNICA NÃO BACTERIANA EM
GEMELARES - RELATO DE CASO**

**Salvador – Bahia
2024**

JÉSSICA DA SILVA MACHADO NOBRE

**OSTEOMIELITE CRÔNICA NÃO BACTERIANA EM
GEMELARES - RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão do Programa de
Residência Médica em Pediatria do
Complexo Hospitalar Professor Edgard
Santos – UFBA como requisito para a
obtenção do título de Pediatra.

Orientadora: Dra. Teresa Cristina M. Vicente
Robazzi

**Salvador – Bahia
2024**



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
COMISSÃO DE RESIDÊNCIA MÉDICA – COREME
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGARD SANTOS
MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA



TERMO DE APROVAÇÃO

Parecer do trabalho de Conclusão de Residência Médica do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, como pré-requisito obrigatório para a conclusão do Programa de Residência Médica em Pediatria.

Aluno: JÉSSICA DA SILVA MACHADO NOBRE

Professor-Orientador: TERESA CRISTINA MARTINS VICENTE ROBAZZI

Título: Osteomielite Crônica não Bacteriana em Gemelares – Relato de Caso

Relevância: Caso raro e relevante para o médico pediatra.

Avaliação do desempenho do(a) aluno(a): Apresentação clara, bons slides, boa didática.

NOTA: 9,4

Salvador, 15 de dezembro de 2024.

Patricia Ribeiro de Oliveira

Profa. Dra. Patricia Ribeiro de Oliveira
Supervisora do Programa de Residência Médica de Pediatria
HUPES/ MCC/UFBA

Dedico este trabalho a Deus, que me deu a nobre missão de ser Pediatra, e aos meus queridos pacientes, com quem tive o privilégio de aprender enquanto cuidava!

“Melhor remédio é amar!”

Melim

SUMÁRIO

I. LISTA DE ABREVIATURAS	6
II. RESUMO	7
III. OBJETIVOS	8
IV. INTRODUÇÃO	9
V. RELATO DE CASO	12
VI. DISCUSSÃO	15
VII. CONCLUSÃO	18
VIII.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20

I. LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

OCNB – Osteomielite Crônica Não Bacteriana

OCMR – Osteomielite Crônica Multifocal Recorrente

SAPHO - Sinovite, acne, pustulose, hiperostose e osteíte

II. RESUMO

Introdução: A osteomielite crônica não bacteriana (OCNB) é uma doença rara no espectro das doenças ósseas autoinflamatórias, que são caracterizadas pela inflamação asséptica do osso, não provocadas por condições autoimunes ou infecciosas, resultante da desregulação do sistema imune inato e do desequilíbrio das citocinas pró e anti-inflamatórias. **Relato de caso:** Este trabalho apresenta o caso clínico de duas pacientes, irmãs gêmeas univitelinas, 12 anos, com diagnóstico de Osteomielite Crônica Não Bacteriana, que desenvolveram a doença individualmente de maneira distinta. **Discussão:** O uso de diversas nomenclaturas para falar da Osteomielite Crônica Não Bacteriana e do seu variado espectro clínico e a falta de critérios diagnósticos são dois fatores que dificultam o diagnóstico da doença e resultam no atraso deste. O agrupamento familiar da OCNB esporádica e a associação com outras condições inflamatórias nesses pacientes e seus familiares de primeiro grau sugerem uma predisposição genética importante, ainda mal elucidada. **Conclusão:** A adoção de uma nomenclatura universal e a elaboração de critérios diagnósticos bem aceitos pela Comunidade Médica são necessários para melhor reconhecimento e diagnóstico da doença. Além disso, são necessários mais estudos para esclarecer o papel da genética e dos fatores ambientais na expressão e no desenvolvimento da OCNB esporádica.

Palavras-chave: Osteomielite Crônica Não Bacteriana; Osteomielite Crônica Multifocal Recorrente.

III. OBJETIVOS

PRINCIPAL

Relatar caso clínico de duas irmãs gêmeas univitelinas com Osteomielite Crônica Não Bacteriana

SECUNDÁRIOS

1. Divulgar a Osteomielite Crônica Não Bacteriana e a Osteomielite Crônica Multifocal Recorrente e seus aspectos clínicos dentro da comunidade médica, em especial entre os pediatras
2. Discutir o tempo médio de diagnóstico da Osteomielite Crônica Multifocal Recorrente e colaborar na redução deste
3. Ressaltar a importância do estabelecimento de critérios diagnósticos para a Osteomielite Crônica Multifocal Recorrente

IV. INTRODUÇÃO

A osteomielite crônica não bacteriana (OCNB) é uma doença rara no espectro das doenças ósseas autoinflamatórias, caracterizadas pela inflamação asséptica do osso, não provocadas por condições autoimunes ou infecciosas, resultante da desregulação do sistema imune inato e do desequilíbrio das citocinas pró e anti-inflamatórias (1). A OCNB podem ser classificadas como esporádica ou monogênica (1). Existem pelo menos três formas conhecidas de OCNB monogênica: síndrome de Majeed (mutações em LPIN2), Deficiência do Antagonista do Receptor da Interleucina 1 (DIRA, mutações em IL1RN,) e a Artrite Piogênica, Pioderma Grangrenoso e Acne (PAPA, mutações em PSTPIP1) (1).

A osteomielite crônica não bacteriana (OCNB) ou a osteomielite crônica multifocal recorrente (OCMR) esporádica, é um distúrbio inflamatório não infeccioso dos ossos e abrange um amplo espectro clínico, que engloba desde uma inflamação óssea monofocal e autolimitada até inflamações ósseas múltiplas e recorrentes graves (2).

A OCNB/OCMR foi descrita em 1970, mas ficou reconhecida como síndrome em 1972(3). Acomete principalmente crianças e adolescentes (2,3). O pico é entre 7 e 12 anos de idade (2,3), mas pode ocorrer em qualquer idade. A OCNB esporádica em adultos ocorre principalmente sob a forma da síndrome SAPHO (sinovite, acne, pustulose, hiperostose e osteíte), sendo a SAPHO e OCNB espectros de uma mesma doença e não entidades diversas (1). A incidência da OCNB é baixa, de 4 casos a cada 1.000.000 de crianças, mas vem em crescente nos últimos anos, acredita-se que pelo aumento do conhecimento e reconhecimento desta condição pelos profissionais médicos (3,4). Pode ocorrer em grupos étnicos de qualquer região geográfica e é (ligeiramente) mais comum em mulheres (61–83%) do que em homens (5).

A OCNB/OCMR resulta da expressão desequilibrada de citocinas pelas células da imunidade inata na ausência de autoanticorpos de alto título, patógenos e, a princípio, de células T antígeno específicas (2,3). A fisiopatologia molecular da OCMR ainda não é completamente compreendida (3). Contudo, três mecanismos fisiopatológicos foram elencados como supostos responsáveis pela condição e incluem a expressão desequilibrada de citocinas de células imune inatas, aumento da ativação do inflamossomo e diferenciação e ativação de osteoclastos, resultando em desequilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias, remodelação óssea e perda óssea inflamatória

(3).

O remodelamento ósseo é dependente principalmente do eixo osteoprotegerina (OPG) - Receptor ativador do fator nuclear KB (RANK)- ligante do RANK (RANKL). O RANK está expresso na membrana da superfície de células precursoras dos osteoclastos (3). O RANKL, quando se liga ao RANK, inicia a diferenciação dessa célula precursora em um osteoclasto maduro. Já a OPG, que é produzida pelas osteoclastos, se liga ao RANKL e inibe o processo de diferenciação dos osteoclastos (3). Vários estudos sugeriram que o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e a interleucina (IL) 1Beta fossem os principais responsáveis pela regulação positiva do RANKL em osteoblastos e macrófagos da medula óssea (3).

O aumento da ativação do inflamassomo resulta da regulação negativa do IL-10, esta já demonstrada em monócitos de pacientes com OCMR (3). O inflamassomo é um complexo protéico que atua na imunidade inata, constituído por diversas proteínas que mudam sua conformação em resposta a sinais de estresse celular ou patógenos e isso permite a interação com a proteína adaptadora chamada ASC, a qual recruta a caspase 1. Já a caspase 1 é necessária para a maturação da IL-1Beta, uma citocina pró-inflamatória cuja expressão também é comumente elevada em células mononucleares do sangue periférico de pacientes com OCMR (3).

Os pacientes com OCMR se queixam de dor recorrente em múltiplos focos, que chega a ser incapacitante (3). Uma característica de apresentação da OCMR é o agravamento gradual da dor, do edema e da sensibilidade nos sítios das lesões ósseas (3). Os mais acometidos são os ossos longos, especificamente a clavícula, as metáfises e epífises do fêmur, tíbia e úmero. Os ossos pélvicos, a coluna vertebral e a cintura escapular também podem ser atingidos (2).

As lesões da CRMO se assemelham as lesões causadas pela osteomielite infecciosa radiograficamente e histologicamente (3), contudo as radiografias iniciais podem não detectar alterações (3). Radiograficamente, as lesões podem ser radiotransparentes, osteolíticas ou escleróticas a depender do estágio da doença (3). A RMN é o exame de imagem mais sensível para detectar inflamação nos segmentos ósseos afetados principalmente nos estágios iniciais da doença (3). No estágio inicial da inflamação, é detectado edema ósseo local, sem erosão ou esclerose (3). Esse estágio é seguido pela fase reparadora, na qual as áreas de destruição metafisária (erosão) curam por esclerose. Este ciclo repetido por diversas vezes resulta em uma hiperostose progressiva, ou seja, ocorre um crescimento ósseo excessivo e anormal do local ósseo

afetado além de esclerose da metáfise e da diáfise. (3) A biópsia óssea é realizada se houver suspeita de infecção, neoplasia ou outra doença sistêmica (3).

As evidências de eficácia e segurança do tratamento são limitadas a séries de casos e estudos observacionais. Os anti inflamatórios não estereoidais (AINEs) são considerados o tratamento de primeira linha para pacientes com CRMO que não acomete a coluna vertebral (3). Eles são eficazes em uma grande parcela dos pacientes acometidos nos primeiros um ou dois anos de doença (3). Acredita-se que os AINEs alteram o curso da doença devido ao envolvimento das prostaglandinas na ativação dos osteoclastos e na remodelação óssea (3). Contudo mais de 50% dos pacientes apresentam uma crise após dois anos do início do tratamento e requerem um tratamento alternativo (3). Os corticoesteroides costumam ser utilizados na dose de 2 mg/Kg/dia por períodos curtos de 5 a 10 dias ou em doses menores (0,1-0,2 mg/Kg/dia) como ponte para outras outras terapias (3). Os bifosfonatos, especialmente o pamidronato, demonstraram eficácia especialmente quando os AINEs falharam em controlar os sintomas dos pacientes acometidos (3). Os medicamentos modificadores de doença mais conhecidos como DMARDs também tem se tornado cada vez mais utilizados como tratamento nestes pacientes, embora os dados de eficácia nesta categoria sejam escassos (3). Agentes anti TNF, como etanercept ou anakinra, também podem ser empregados para o tratamento da CRMO, mas é recomendado reservar seu uso para casos complicados (3).

V. RELATO DO CASO

Paciente 1, sexo feminino, 12 anos, previamente hígida, primeira gemelar, negra, com quadro de dor em tornozelo esquerdo iniciado sem história prévia de trauma local. Radiografia da região sem alterações. Encaminhada para ortopedista que solicitou ultrassonografia da região, também sem alterações, e posteriormente RMN do tornozelo esquerdo. A RMN revelou duas lesões ósseas ovaladas na região metafisária da tíbia e da fíbula, exibindo alto sinal na sequência T2, medindo 0,9 x 0,9 x 0,6 cm na tíbia e 0,9 x 0,7 x 0,6 cm na fíbula, associado a edema na medula óssea adjacente, reação periosteal sólida regular, periostite e edema nas partes moles adjacentes. Avaliada por segundo ortopedista, que solicitou exame de velocidade de hemossedimentação (VHS), elevado, e cefalexina por 30 dias, sem resolução do quadro. Indicado biópsia óssea 07 meses após início dos sintomas, cujo laudo anatomopatológico revelou fragmentos ósseos de osteomielite e osteoesclerose com focos de osteonecrose. A paciente evoluiu com dor no tornozelo direito, mantendo a dor na articulação contralateral. Foi solicitada cintilografia óssea, demonstrando lesões no 7º arco costal esquerdo e joelho direito, e em seguida, queixou-se de dor aditiva em região costal à esquerda, intensa a ponto de procurar pronto atendimento, e lesões em palma das mãos e planta dos pés, sendo encaminhada a um infectologista, que solicitou consulta a reumatologia pediátrica. Referiu que as lesões de pele eram semelhantes as lesões que sua irmã gêmea apresentara com 1 ano de vida, quando foi diagnosticada com psoríase através de biópsia de pele, o que a fez procurar atendimento médico dermatológico, com diagnóstico de psoríase, obtendo melhora das lesões com o tratamento indicado. Durante a consulta com a reumatologia pediátrica, queixava-se de dores em tornozelos e em região costal, que interferiam significativamente na vida da adolescente, inclusive na frequência escolar. Relatou também desaceleração no crescimento que, antes mais alta que a sua irmã gêmea, comparativamente evoluiu com menor altura após início da doença. Ao exame, apresentava assimetria na região torácica lateral, maior à esquerda, com edema e dor à palpação de arcos costais à esquerda. Estatura de 141 cm (score Z - 1,88). Prescrito naproxeno 500 mg/dia (14,5 mg/kg/dia) associado a inibidor de bomba de próton e agendado retorno em 30 dias. Paciente evoluiu com melhora total da dor no retorno, sendo iniciado metotrexato 12,5 mg/semana (0,36 mg/kg/peso/semana) associado a reposição de ácido fólico.

Paciente 2, sexo feminino, 12 anos, segunda gemelar, diagnosticada com

psoríase no 1º ano de vida, negra, iniciou quadro de dor esporádica em punho esquerdo. Procurou atendimento ortopédico, que, diante do quadro clínico similar ao da irmã gêmea, solicitou RMN da região. A RMN de punho esquerdo revelou infiltrado edematoso difuso no rádio distal, com periostite e aparente coleção intra-cortical medial por uma extensão de 2,5x1,0x0,5 cm. Encaminhada para reumatologista pediátrico, sendo realizada o primeiro atendimento 3 meses após. Ao exame, paciente apresentava dor e edema à palpação de região proximal de punho esquerdo. Estatura de 146,5 cm (escore Z -1,09). Prescrito naproxeno 500 mg/dia (13,2 mg/kg/dia) por 5 dias quando a paciente iniciasse quadro de dor e retorno em 30 dias. No retorno, paciente referiu dois episódios de dor no punho, ambos medicados com naproxeno por 5 dias, com melhora total do sintoma. Iniciado então metotrexato 12,5 mg/semana (0,33 mg/Kg/semana) associado a reposição de ácido fólico. Biópsia de punho E revelou fragmento de osso trabecular com áreas de osteoesclerose e osteonecrose e fibrose da cavidade medular associada a infiltrado linfoplasmocitário, consistente com osteomielite. Ausência de granulomas ou outros aspectos inflamatórios específicos, ausência de sinais de malignidade.

VI. DISCUSSÃO

O uso de diversas nomenclaturas para falar da Osteomielite Crônica Não Bacteriana e do seu variado espectro clínico tem sido um fator de confusão na prática clínica. Diversas terminologias já foram utilizadas, a saber: osteomielite crônica multifocal simétrica, osteíte não bacteriana, osteomielite difusa esclerosante, osteomielite simétrica multifocal, e todas elas se referem a Osteomielite Crônica Não Bacteriana. Hoje entende-se a Osteomielite Crônica Não Bacteriana como a patologia por si e a Osteomielite Crônica Multifocal Recorrente como um dos espectros clínicos da Osteomielite Crônica Não bacteriana (2,3).

Nos casos expostos, ambas as pacientes tinham diagnóstico de Osteomielite Crônica Não Bacteriana, mas estavam em estágios clínicos e gravidades diferentes da mesma doença. Contudo não seria errado considerar que a paciente 2 também se trata de um caso de OCMR, já que sua cópia genética exposta a fatores ambientais semelhantes se encontra nesse estágio e que a maioria dos pacientes desenvolvem uma doença multifocal de acordo com Wipff (6).

Além disso, a falta de critérios diagnósticos certamente é outro fator que dificulta o estabelecimento do diagnóstico e resulta no atraso deste. Roderick et al(7) sugeriu os critérios de Bristol em 2016. Nesses critérios, o paciente precisa atender a 3 das seguintes condições: a) achado clínico típico de dor óssea associado ou não a edema local sem infecção local ou sistêmica, b) achados radiológicos de lesões líticas e/ou escleróticas, edema da medula óssea e nova formação óssea E pelo menos um dos seguintes, c) lesões multifocais ou lesão unifocal afetando a clavícula, com proteína C reativa menor que 30 g/L e d) lesões unifocais (excluindo na clavícula) ou proteína C reativa maior que 30 g/L com biópsia óssea estéril mostrando apenas infiltração por células brancas inflamatórias na ausência de antibioticoterapia. Jansson também desenvolveu critérios diagnósticos para a doença (8), mas nenhum destes critérios resultou em ampla aceitação e aplicabilidade pela comunidade médica.

Apesar da ausência de critérios de classificação para CNO/CRMO disponíveis para ensaios clínicos e estudos laboratoriais, esforços colaborativos internacionais estão em andamento (5). Um esforço colaborativo entre o American College of Rheumatology (ACR) e a European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) visa desenvolver critérios de classificação para OCNB (5). Na ausência de biomarcadores ou critérios diagnósticos validados, OCNB/OCRM continua sendo um

diagnóstico de exclusão (2).

Ao contrário das doenças ósseas autoinflamatórias monogênicas, a OCNB esporádica não apresenta uma associação genética direta (1), contudo uma predisposição genética é sugerida pelo agrupamento familiar da doença e pela associação com outras condições inflamatórias nos pacientes com OCNB e seus familiares de primeiro grau.(2). Aproximadamente metade de todos os pacientes com OCNB/OCMR apresentam histórico familiar de condições autoimunes, como psoríase, artrite reumatoide e doenças inflamatórias intestinais (DII) (5). Várias condições autoimunes comórbidas foram relatadas em OCNB/OCMR, incluindo artrite (29–64%), pustulose palmoplantar (5–20%), psoríase (2–17%), doença inflamatória intestinal (DII) (3–10%) e acne grave (2–10%) (5). Outras doenças autoimunes observadas em crianças com CNO/CRMO incluem arterite de Takayasu e granulomatose com poliangeíte. (5).

Golla et al. Coletou o genótipo de pacientes com CNO e seus pais e achou uma associação significativa com um alelo raro do marcador DS18S60 no cromossomo 18q21.3 (9). Charras et al realizou exoma em família com CNO e achou variantes heterozigóticas danificadas raras na sequência do P2X7R (10). Ainda Cox et al identificou mutações no gene FBLIM1 em duas crianças com CNO e psoríase (11). Infelizmente, ainda não temos o estudo genético das nossas pacientes.

A suspeita clínica de OCN/OCMR deve ser baseada no perfil epidemiológico, nos sintomas e no histórico familiar sugestivo para OCNB/OCRM ou outras condições autoimunes (3). O diagnóstico deve ser sempre de exclusão e outras condições devem entrar no diagnóstico diferencial, sobretudo OCN monogênicas, infecções, tumores ósseos, doenças onco hematológicas, imunodeficiências e doenças osteo metabólicas. As pacientes do caso são meninas adolescentes do sexo feminino e nos ajudam a lembrar do perfil epidemiológico da doença: crianças e adolescentes entre 7 e 12 anos, acometendo mais meninas do que meninos (3). Embora os caucasianos brancos sejam a maior parcela dos casos descritos na literatura (3), em nosso relato as pacientes são negras.

Em relação aos sintomas, uma característica de apresentação consistente da Osteomielite Crônica Multifocal Recorrente é o início insidioso da dor, associado a edema e sensibilidade nos sítios ósseos acometidos (7), observado na paciente 1. A dor pode ser intermitente ou persistente, geralmente piora a noite e pode interferir no sono (12). Os ossos mais acometidos são os ossos longos, especificamente a clavícula, as metáfises e epífises do fêmur, tíbia e úmero (2), podendo comprometer assim o

crescimento da criança ou do adolescente afetado e causar deformidades ósseas (13), o que foi observado neste caso. Sintomas constitucionais como febre e fadiga podem estar presentes (5), mas de forma leve e não sendo a característica principal, assim como lesões de pele e mucosas tais como pustulose palmoplantar, pioderma, lesões eritematodescamativas e acne (14).

Outro aspecto importante neste caso e que deve ser sempre considerado diante da suspeita diagnóstica de OCN/OCMR é a história de psoríase progressiva, concomitante ou posterior ao envolvimento osteoarticular, presente em ambas pacientes. Considerando que parte dos pacientes com Osteomielite Crônica não Bacteriana esporádica ou seus parentes de primeiro grau apresentam outras doenças inflamatórias associadas, o diagnóstico de psoríase da paciente 2 poderia ser um sinal de alerta tanto para o diagnóstico de OCMR na paciente 1, como para a possibilidade de desenvolvimento da OCMR na irmã mais nova.

Acredita-se que a incidência de OCN/OCMR conhecida esteja subestimada, em razão do pouco conhecimento dos médicos pela doença, pelo início insidioso da doença, como também pela escassez de achados clínicos no exame físico (5). Um estudo realizado em centro terciário na Alemanha achou incidências similares de pacientes com OCN/OCMR e de pacientes com osteomielite infecciosa em um período de 10 anos (15). Mas cabe ressaltar que este dado não foi encontrado em outros estudos e que ele foi encontrado em um centro terciário, ou seja, em um nível de atenção à saúde onde chegam os casos mais complexos que a atenção primária e secundária não conseguiram resolver.

O tempo decorrido entre o início dos sintomas, consulta com reumatologista pediátrico e diagnóstico final foi de 32 meses para a paciente 1 e 7 meses para a paciente 2, respectivamente. Além de resultar em inúmeras consultas médicas e procedimentos de saúde, esse atraso também impactou significativamente na qualidade de vida da paciente 1, comprometendo a assiduidade escolar e o crescimento. No estudo de Roderick (7), 41 pacientes diagnosticados com CRMO apresentaram um tempo mediano para diagnóstico de 15 meses, chegando a 92 meses em um dos casos. No estudo de Oliver (16), o tempo mediano entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 2 anos. Neste período entre o início dos sintomas e o diagnóstico, as crianças e adolescentes com OCMR são submetidas a cursos prolongados de antibioticoterapia, muitas vezes intra hospitalares, e a diversos procedimentos diagnósticos, como múltiplas radiografias, ressonâncias e biópsias ósseas (16). A ausência de critérios

diagnósticos e de biomarcadores, a compreensão incompleta da fisiopatologia molecular e a falta de evidências de ensaios clínicos randomizados e controlados tornam o diagnóstico desafiador (5). No entanto, o desconhecimento dos médicos sobre a condição, e em especial dos médicos pediatras, que recepcionam esses pacientes nos pronto-atendimentos e na puericultura, e dos ortopedistas e infectologistas, para os quais estes pacientes são frequentemente encaminhados, corroboram muito para o atraso no diagnóstico e início da terapêutica adequada. Este dado nos faz refletir a necessidade do maior conhecimento acerca da doença, assim como da escassez de serviços terciários de reumatologia pediátrica no Brasil e região da Bahia.

VII. CONCLUSÃO

Importante a adoção de uma nomenclatura universal para melhor reconhecimento e diagnóstico da doença. Além disso, é necessário que a Osteomielite Crônica Não Bacteriana e a Osteomielite Crônica Multifocal Recorrente possuam critérios diagnósticos bem definidos e aceitos pela Comunidade Médica, otimizando o diagnóstico e intervenção terapêutica precoces. A capacitação de profissionais, principalmente pediatras, ortopedistas e infectologistas, também terá um papel importante.

O agrupamento familiar da OCN esporádica com outras doenças inflamatórias sugere fortemente que a genética tem um papel essencial no seu desenvolvimento, mas pouco se sabe sobre o assunto. Poucos foram os genes relacionados a doença e pouco estudada a associação desta doença com outras desordens autoimunes. Ainda está incerto o que determina a expressão da doença nestes pacientes, assim como se estas doenças se tratam de uma única doença com expressões fenotípicas diversas. Estudos cooperativos entre diferentes centros podem ser necessários para melhor elucidação do papel da genética no desenvolvimento da doença e na sua associação com outras desordens autoimunes.

VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Hetrick R, Oliver M. Pediatric autoinflammatory bone disorders—a mini review with special focus on pathogenesis and inborn errors of immunity. *Frontiers in Pediatrics*. 2023 Jun 5; v. 11, p. 1169659.
- 2) Hofmann SR, Kapplusch F, Girschick HJ, Morbach H, Pablik J, Ferguson PJ, Hedrich CM. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO): presentation, pathogenesis, and treatment. *Current osteoporosis reports*. 2017 Dec;15:542-54.
- 3) Hassan M, Assi H, Hassan M, Bies JJ, Prakash S, Hassan A, Alhariri S, Dihowm F. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis: A Comprehensive Literature Review. *Cureus*. 2023 Aug;15(8).
- 4) Zhao DY, McCann L, Hahn G, Hedrich CM. Chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO) and chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Journal of translational autoimmunity*. 2021 Jan 1;4:100095.
- 5) Singhal, S., Landes, C., Shukla, R., McCann, L. J., & Hedrich, C. M. (2023). Classification and management strategies for paediatric chronic nonbacterial osteomyelitis and chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Expert Review of Clinical Immunology*, 19(9), 1101-1116.
- 6) Wipff J, Costantino F, Lemelle I, Pajot C, Duquesne A, Lorrot M, Faye A, Bader-Meunier B, Brochard K, Despert V, Jean S. A large national cohort of French patients with chronic recurrent multifocal osteitis. *Arthritis & rheumatology*. 2015 Apr;67(4):1128-37.
- 7) Roderick MR, Shah R, Rogers V, Finn A, Ramanan AV. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO)—advancing the diagnosis. *Pediatric Rheumatology*. 2016 Dec;14:1-5.
- 8) Jansson AF, Müller TH, Gliera L, Ankerst DP, Wintergerst U, Belohradsky BH, Jansson V. Clinical score for nonbacterial osteitis in children and adults. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2009 Apr;60(4):1152-9.

- 9) Golla, A., Jansson, A., Ramser, J., Hellebrand, H., Zahn, R., Meitinger, T., ... & Meindl, A. (2002). Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO): evidence for a susceptibility gene located on chromosome 18q21. 3-18q22. *European Journal of Human Genetics*, 2002 Jan; 10(3), 217-221.
- 10) Charras A, Hofmann SR, Cox A, Schulze F, Russ S, Hartmann H ,et al. Damaging variants in P2X7R associate with Chronic Nonbacterial Osteomyelitis (CNO). *Archives of Disease in Childhood*. 2022 Aug 17; 107 (2): A260-60
- 11) Cox AJ, Darbro BW, Laxer RM, Velez G, Bing X, Finer AL, et al. Recessive coding and regulatory mutations in FBLIM1 underlie the pathogenesis of chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *PLoS One*. 2017 Mar 16. 12(3):e0169687.
- 12) Zhao Y, Ferguson PJ. Chronic nonbacterial osteomyelitis and chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children. *Pediatric Clinics*. 2018 Aug 1;65(4):783-800.
- 13) Andronikou, S., Kraft, J. K., Offiah, A. C., Jones, J., Douis, H., Thyagarajan, M., ... & Ramanan, A. V. (2020). Whole-body MRI in the diagnosis of paediatric CNO/CRMO. *Rheumatology*, 59(10), 2671-2680.
- 14) Girschick, H., Finetti, M., Orlando, F., Schalm, S., Insalaco, A., Ganser, G., ... & Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Eurofever registry. (2018). The multifaceted presentation of chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a series of 486 cases from the Eurofever international registry. *Rheumatology*, 57(7), 1203-1211.
- 15) Schnabel, A., Range, U., Hahn, G., Siepmann, T., Berner, R., & Hedrich, C. M. (2016). Unexpectedly high incidences of chronic non-bacterial as compared to bacterial osteomyelitis in children. *Rheumatology international*, 36(12), 1737-1745.
- 16) Oliver M, Lee T, Halpern-Felsher B, Murray E, Gholson R, Zhao Y. Disease burden and social impact of chronic nonbacterial osteomyelitis on affected children and young adults. *Arthritis & Rheumatology* 2017 Apr 1 (Vol. 69, pp. 123-125). 111.