

Osteomielitis crónica multifocal recurrente: presentación de un caso

Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: case report

MAURICIO ESTRADA-CASTRILLÓN¹, TANIA ISABEL RUIZ-ZABALETA²

Forma de citar: Estrada-Castrillón M, Ruiz-Zabaleta TI. Osteomielitis crónica multifocal recurrente: presentación de un caso. Rev CES Med 2011; 25(1):109-118

RESUMEN

La osteomielitis crónica multifocal recurrente es una rara enfermedad ósea de niños y adolescentes que afecta las metáfisis de los huesos tubulares. Clínicamente se manifiesta por un inicio insidioso y un curso con exacerbaciones y remisiones, los hallazgos de laboratorio y de patología son inespecíficos. En los estudios de imágenes simula una osteomielitis infecciosa y el diagnóstico se hace después de descartar otras enfermedades. El curso crónico, los hallazgos en imagen, los cultivos negativos y la falta de respuesta a la terapia antibiótica ayudan a su diagnóstico.

PALABRAS CLAVE

Osteomielitis

Multifocal

Niños

Radiología

Colombia

1 Radiólogo Hospital Pablo Tobón Uribe y Link, Imagen músculo-esquelética

2 Residente III de Radiología Universidad CES. taniaisabelruiz@gmail.com

Recibido: noviembre 16 de 2010. Revisado: mayo 12 de 2011. Aceptado: mayo 25 de 2011

ABSTRACT

Chronic recurrent multifocal osteomyelitis is an unusual inflammatory bone disease; it is a disease of children and young adults. Clinically, the disease is characterized by an insidious onset and its course is one of recurrent periods of exacerbation and remission. Histopathological, laboratory findings and bacterial culture results are usually negative or no conclusive. The diagnosis is ultimately one of exclusion after more common entities have been rule out. The definitive diagnosis is made by combination of a prolonged course, characteristic imaging findings, negative cultures and lack of response to an antimicrobial therapy.

KEY WORDS

Chronic recurrent multifocal osteomyelitis

Chronic osteomyelitis

Children

Radiology

Colombia

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Un niño de 11 años es hospitalizado en nuestra institución por sospecha de artritis séptica en ambas rodillas. Los síntomas iniciaron en los tres meses previos al ingreso con fiebre, dolor, eritema y edema pre-tibial bilateral. Al inicio de la enfermedad realizó consulta médica a un centro hospitalario donde reportaron derrame articular supra-rotuliano en una radiografía de rodillas (Fig. 1) y leucocitosis leve. Los cultivos de las muestras de la punción articular y ósea fueron negativos. Recibió tratamiento empírico con cefazolina y oxacilina, sin presentar mejoría.

Posteriormente se le realizó una segunda punción ósea por la sospecha de osteomielitis bilateral de tibias; en el cultivo se obtuvo crecimiento de *Stafilococo aureus* sensible a meticilina. La radiografía de control (Fig. 2) evidenció múltiples lesiones líticas, sin disrupción cortical y con respeto por el cartílago de crecimiento. Recibió tratamiento con clindamicina por tres semanas.

Al ingreso en a nuestra institución persistía el dolor en las rodillas y piernas con signos inflamatorios locales, fiebre de 39 °C, decaimiento del estado general durante los episodios febriles, pérdida de peso y poliartralgias en codos, hombros, muñecas, rodillas y tobillos. El dolor se reproducía al palpar todas las articulaciones y no se encontraron lesiones en la piel. El hemograma reportó leucocitosis de 14 600 mm³, neutrofilia del 80 %, trombocitosis, velocidad de sedimentación globular (VSG) de 120mm/h y proteína C reactiva (PCR) de 13,4mg/L.

Se le realizó una gammagrafía ósea que mostró aumento de la captación del radiotrazador en las tres fases en todas las articulaciones comprometidas, con predominio de las rodillas y de los tercios proximales de ambas tibias (Fig. 3). La radiografía control demostró múltiples lesiones líticas con un patrón permeativo metadiafisiario bilateral y algunas lesiones presentaban un halo esclerótico (Fig. 4).

Las radiografías de codos, muñecas, tobillos, caderas y tórax no mostraron alteraciones. Los anticuerpos antinucleares y el factor reumatoideo fueron negativos. El aspirado de médula ósea no mostró signos de malignidad. Se tomó biopsia de ambas tibias que informó inflamación crónica leve (Fig.5), en los cultivos de las muestras de biopsia no se obtuvo crecimiento de bacterias ni de hongos. Se hizo un diagnóstico de osteomielitis crónica multifocal recurrente. El paciente fue tratado con naproxeno, prednisolona y sulfazalacina con mejoría progresiva de los síntomas sistémicos y locales y disminución de los reactantes de fase aguda. Después de tres meses se inició tratamiento con metrotexato por

nueva elevación de los reactantes de fase aguda (VSG 104mm/s y PCR 8 mg/L) a pesar de la mejoría clínica, sin obtener respuesta, por lo que

se instauró tratamiento con un bloqueador de factor de necrosis tumoral alfa (etanecept) con respuesta clínica y de laboratorio.

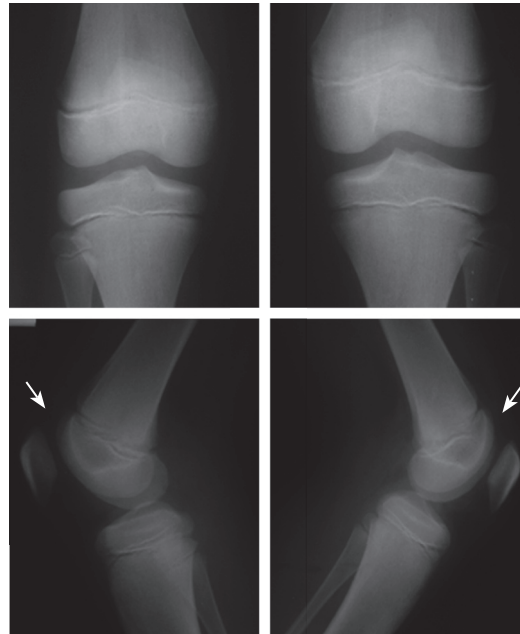


Figura 1. RADIOGRAFÍA COMPARATIVAS DE RODILLAS, PROYECCIÓN ANTERO-POSTERIOR Y LATERAL. Demuestra aumento de la densidad de la bursa supra-rotuliana sin evidencia de lesiones óseas (Flechas).

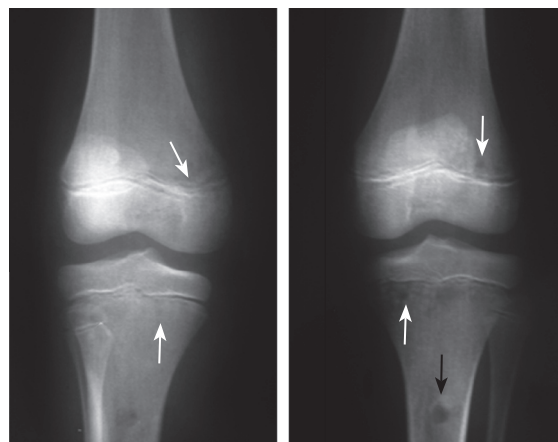


Figura 2. RADIOGRAFÍA COMPARATIVA DE RODILLAS, PROYECCIÓN ANTERO-POSTERIOR. Se observan lesiones líticas, simétricas en la región metafisiaria y metadiafisiaria proximal de ambas tibias y en la región metafisiaria de ambos fémures (Flechas blancas). En la tibia izquierda la lesión tiene anillo esclerótico (Flecha negra), nótese que no hay lesión del cartílago de crecimiento.

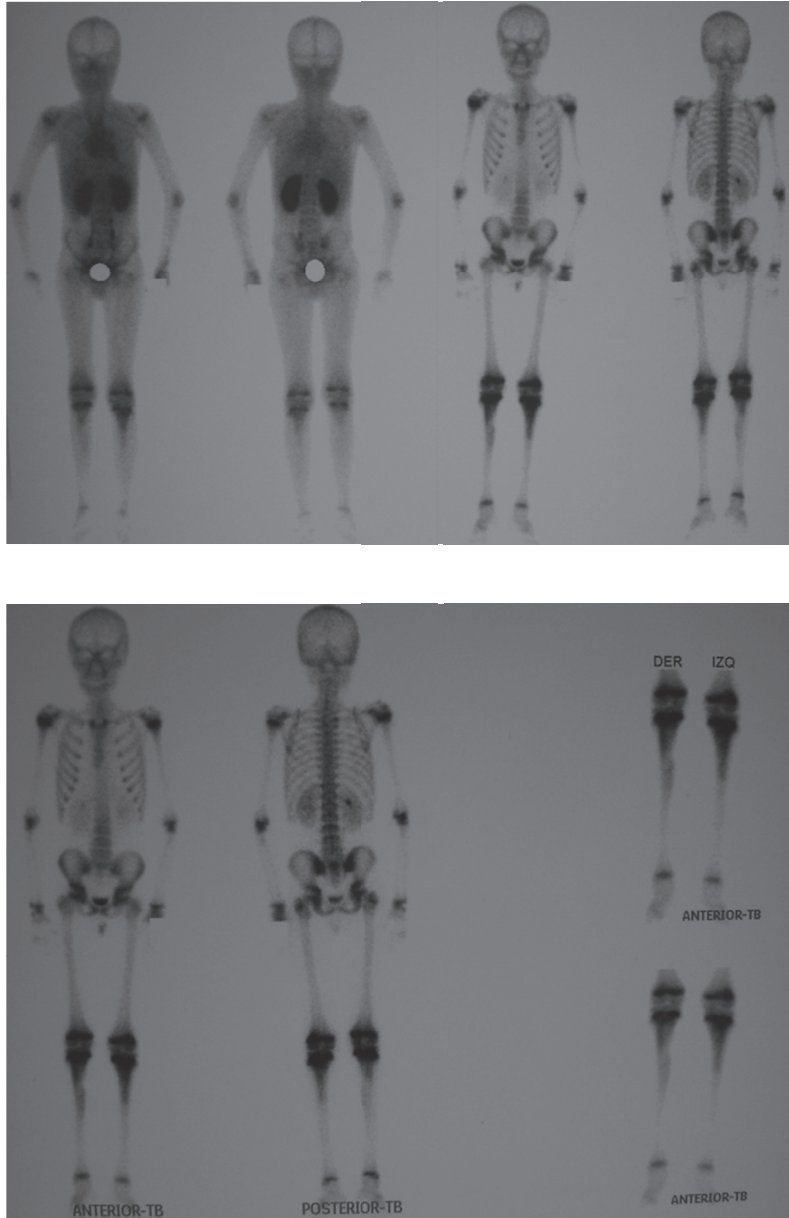


Figura 3. GAMMAGRAFÍA ÓSEA CON TC-99 METILEN DIFOSFONATO.
Hipercaptación del radiotrazador en hombros, codos, muñecas, articulaciones coxofemorales, sacro ilíacas, rodillas y tercios superiores de ambas tibias.

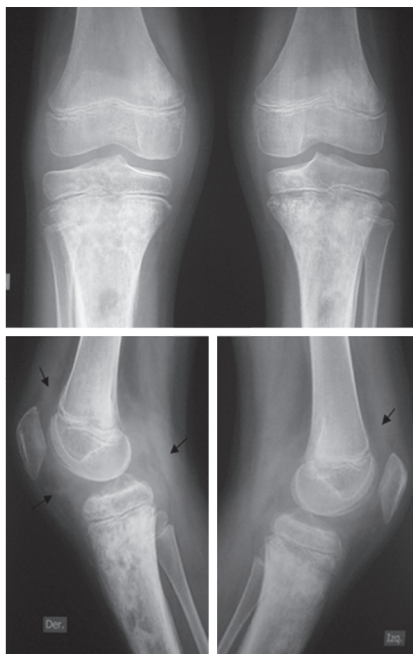


Figura 4. RADIOGRAFÍAS COMPARATIVAS DE RODILLAS CONTROL A LOS 3 MESES.

Proyección AP muestra múltiples lesiones líticas con anillo escleroso; algunas mixtas localizadas en las metáfisis proximales de ambas tibias y distales de ambos fémures. Las lesiones tienen un patrón permeativo, no hay expansión ósea ni disrupción cortical, se observan además lesiones líticas con anillo escleroso en la epífisis proximal de la tibia derecha pero se respetan los núcleos de crecimiento.

En la proyección lateral hay aumento de la densidad de los tejidos blandos del compartimiento posterior de ambas rodillas, de la grasa de Hoffa y de la bursa supra-rotuliana (Flechas).

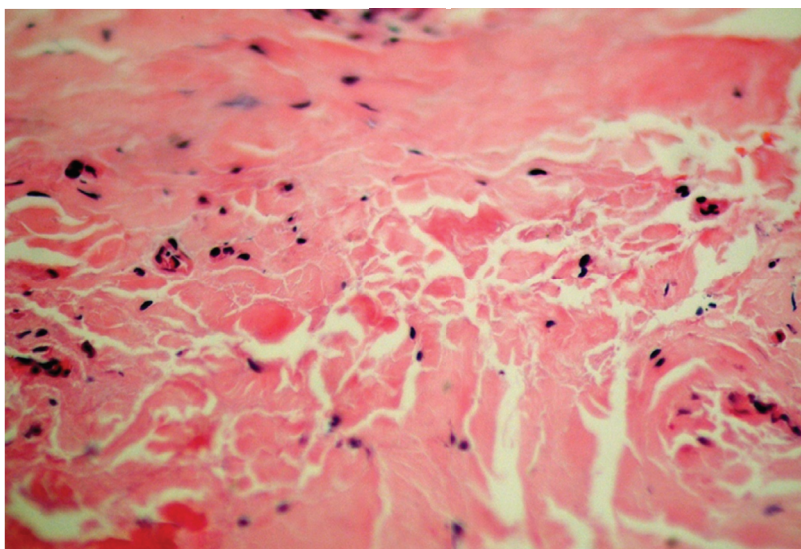


Figura 5. BIOPSIA ÓSEA, COLORACIÓN HEMATOXILINA-EOSINA.

Tejido fibroso e infiltrado mononuclear con pérdida de la trabeculación ósea.

DISCUSIÓN

La osteomielitis crónica multifocal recurrente (OCMR) es una rara enfermedad inflamatoria no piógena de los huesos, que tiene un curso insidioso con múltiples exacerbaciones y remisiones. Fue descrita por primera vez en 1972 como osteomielitis subaguda multifocal (1). Su verdadera incidencia es desconocida, tiene un pico de incidencia en niños y adolescentes entre 5 y 10 años, rara vez se presenta en los adultos y es más frecuente en niñas (2).

La etiología de la osteomielitis crónica multifocal recurrente es desconocida (2-4), se postula que se debe a una respuesta autoinmune anormal y se ha sugerido que representa una artropatía seronegativa. Inicialmente se asoció con colonización por varios microorganismos, pero los estudios no han demostrado un agente infeccioso común, además la no existencia de organismos en los cultivos y la falta de respuesta al tratamiento antibiótico han sugerido flora contaminante (2). Diversas observaciones sugieren que hay factores genéticos que contribuyen (3), siendo la mayoría de los casos, esporádicos. Se describió un síndrome autosómico recesivo llamado síndrome de Majeed que cursa con OCMR y es dado por la mutación en el gen LIPIN 2 (3, 4, 5).

La OCMR está asociada a lesiones cutáneas hasta en el 25 % de los pacientes (2), tales como pustulosis palmo-plantar, psoriasis, pioderma gangrenoso, síndrome SAPHO, acné y síndrome de Sweet. Actualmente es considerado parte del espectro del síndrome SAPHO. También se ha reportado su coexistencia con enfermedades sistémicas como granulomatosis de Wegener y enfermedad inflamatoria intestinal basado en un fondo genético común (2, 6, 7, 8, 9, 10). En este paciente no se encontraron lesiones en piel ni otro tipo de patologías asociadas.

Afecta la metáfisis de huesos tubulares principalmente fémur y tibia, cerca del cartílago de crecimiento, seguido de la diáfisis, región meta-

diáfisiaria y meta-epifisiaria. Es rara la afección epifisiaria y habitualmente respeta el cartílago de crecimiento. La extremidad medial de la clavícula está involucrada en el 30 % de los pacientes (11). La OCMR de la clavícula ha recibido diferentes nombres incluyendo hiperostosis recurrente de la clavícula, hiperostosis esterno - costo - clavicular, hiperostosis cortical idiopática y osteítis condensante de la clavícula (11). Son habituales las lesiones en la mandíbula y pelvis (12-14). El compromiso de la columna vertebral es reportado como infrecuente, sin embargo diferentes estudios sugieren que es más común (22 % y 37 %) (15,16). La presentación más común cursa con lesiones múltiples y simétricas, aunque los síntomas clínicos tienden a manifestarse en una localización (14).

Clínicamente se manifiesta con un inicio insidioso caracterizado por dolor óseo, calambres y sensibilidad local. Las manifestaciones sistémicas como fiebre, pérdida de peso y malestar general son infrecuentes (13,14,17,18). Los exámenes de laboratorio pueden mostrar evidencia de inflamación. El cuadro hemático puede ser normal o con leucocitosis leve, la VSG es elevada y en los cultivos no se aíslan gérmenes, tal como en este caso. Los anticuerpos antinucleares y el factor reumatoideo son negativos y algunos pacientes pueden ser positivos para el antígeno HLA-B27 (14,19).

Los estudios imagenológicos juegan un papel importante para establecer el diagnóstico, determinar extensión y distribución de las lesiones, documentan la respuesta al tratamiento y el seguimiento de los pacientes. Las lesiones en los huesos tubulares en los estadios tempranos muestran lesiones líticas múltiples en las metáfisis cerca a los cartílagos de crecimiento. En el curso natural de la enfermedad las lesiones osteolíticas desarrollan grados variables de esclerosis y las lesiones crónicas son escleróticas asociadas a hiperostosis.

El rango de apariencia varía de lesiones osteolíticas, con anillo escleroso, mixtas (líticas y blás-

ticas) o blásticas y en algunas ocasiones pueden presentar extensión al cartílago de crecimiento. En las exacerbaciones aparecen áreas líticas y reacción perióstica que lleva a neoformación ósea perióstica, usualmente no hay secuestro (2,14,17,18,21). En la columna vertebral se afectan cuerpos vertebrales no continuos, hay compromiso irregular de platillos terminales y colapso parcial o completo del cuerpo vertebral afectado y no afecta el disco intervertebral a diferencia de la espondilodiscitis infecciosa (2,12,22). El colapso del cuerpo vertebral se diferencia de una compresión neoplásica por la ausencia de masa en los tejidos blandos (12,22). En la clavícula los cambios de hiperostosis y esclerosis pueden permanecer por varios años a pesar de la mejoría clínica (11).

La gammagrafía ósea con Tc-99 MDP es de ayuda para reconocer la enfermedad multifocal y a identificar lesiones radiográfica y clínicamente ocultas (7,23).

La resonancia magnética caracteriza las lesiones focales, ayuda a excluir un absceso de los tejidos blandos, periostitis, secuestros, fistulas y tractos sinuosos que son constantes en la osteomielitis piógena. En la fase activa hay disminución de la intensidad de señal en las secuencias ponderadas en T1 y un incremento heterogéneo de la intensidad de señal en las secuencias sopesadas en T2. Con el trascurso del tiempo hay desaparición gradual de la hiperintensidad en T2. Las zonas de recaídas son áreas heterogéneas de mayor intensidad de señal en las secuencias T2 y STIR (Short T1 Inversion Recovery) (7,15,21-25).

Los estudios anatomopatológicos son necesarios para excluir otros diagnósticos, aunque los hallazgos son inespecíficos, con cambios inflamatorios e infiltración por granulocitos. En la fase aguda predominan los polimorfonucleares y la reabsorción ósea acompañada o no de células gigantes multinucleadas, en la fase crónica el infiltrado es principalmente por linfocitos y células plasmáticas y grados variables de fibrosis (26).

La OCMR es un diagnóstico de exclusión. No hay una prueba estándar para su diagnóstico. King y col. (27) recomendaron los siguientes criterios:

1. Lesiones óseas multifocales (dos o mas) diagnosticadas por clínica o por imágenes.
2. Curso prolongado mayor de seis meses, con actividad variable de la enfermedad; periodos intercrisis sanos y ataques de recurrencia caracterizados por dolor, calambres y sensibilidad local.
3. Falta de respuesta al tratamiento antimicrobiano dado por lo menos por un mes.
4. Lesiones radiográficas líticas rodeadas por un anillo escleroso con incremento en la captación en la gammagrafía ósea.
5. No se demuestra un microorganismo identificable.

El diagnóstico diferencial incluye osteomielitis infecciosa, histiocitosis, hipofosfatasa, leucemia, linfoma y sarcoma de Ewing (9,27-31).

El tratamiento se basa en la administración de antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y corticoides, aunque no hay una terapia definitiva (30,32). Los antibióticos no afectan el curso de la enfermedad. También se ha reportado el uso de azatriopina, bloqueador del factor de necrosis tumoral alfa, interferón y bifosfonatos (15,30,31,33-35). El efecto de los bifosfonatos se cree se debe a su actividad anti-osteoclástica y anti-inflamatoria (15,32). Los bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa pueden ser considerados una opción terapéutica en aquellos pacientes con síntomas severos que no responden al tratamiento con bifosfonatos (32).

Aunque la OCMR es una enfermedad crónica, con múltiples recaídas, tiene buen pronóstico. Las secuelas reportadas son infecciones, fusión epifisiaria prematura, que conlleva a alteración del crecimiento, cifosis espinal progresiva y persistencia de esclerosis ósea (5,12,14,17,18,19,37).

CONFLICTO DE INTERESES

No se presentan conflictos de intereses en la publicación de este artículo. Se obtuvo aprobación por el Comité de Ética del Hospital Pablo Tobón Uribe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Giedion A, Holthusen W, Masel LF, Vischer D. Subacute and chronic "symmetrical" osteomyelitis. *Ann Radiol* 1972;15:329-342.
2. Khanna G, Sato T S P, Ferguson P. Imaging of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Radiographics* 2009; 29:1159-1177.
3. El-Shanti HI, Ferguson PJ. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a concise review and genetic update. *Clin Orthop Relat Res* 2007;462:11-19.
4. Ferguson P, Bing X, Vasef A, Ochoa L, Maghoub A, Waldschmidt T. et al, A missense mutation in *pstpip2* is associated with the murine autoinflammatory disorder chronic multifocal osteomyelitis. *Bone* 2006; 38(1): 41-47.
5. Schultz C, Holterhus P, Seidel A, Jonas S, Barthel M, Kruse K. et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1008-1013.
6. Tloughan BE, Podjasek JO, O'Haver J, Cordova KB, Nguyen XH, Tee R, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) and synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome with associated neutrophilic dermatoses: a report of seven cases and review of the literature. *Pediatric Dermatology* 2009;26(5):497-505.
7. Robertson LP, Hickling P. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis is a differential diagnosis of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:828-831.
8. Makay B, Ünsal E, Anal Ö, Güneş D, Men S, Çakmakçı H, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in a patient with selective immunoglobulin M deficiency. *Rheumatology International* 2009 May 1;29(7):811-815.
9. Jellicoe P, Hopyan S. Can chronic recurrent multifocal osteomyelitis predispose to lymphoma of bone? A case report. *Journal of Pediatric Orthopaedics B* 2008;17(6): 329-32.
10. Morbach H, Dick A, Beck C, Stenzel M. Müller -Hermelink H, Raab P. Association of chronic non-bacterial osteomyelitis with Crohn's disease but not with CARD15 gene variants. *Rheumatol Int* 2010;30:617-621.
11. Fritz P, Baldauf G, Wilke HJ, Reitter I. Sternocostoclavicular hyperostosis: its progression and radiological features. A study of 12 cases. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1992;51(5):658 -664.
12. Deogaonkar K, Ghandour A, Jones A, Ahuja S, Lyons K. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis presenting as acute scoliosis: a case report and review of literature. *European Spine Journal* 2008 Sep 1;17(0):248-252.
13. Chiu CK, Singh VA. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis of the first metatarsal bone: a case report. *Journal of Orthopaedic Surgery* 2009;17(1):119-22.
14. Job-Deslandre C, Krebs S, Kahan A. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: five-year outcomes in 14 pediatric cases. *Joint Bone Spine*. 2001 May;68(3):245-251.
15. Hospach T, Langendoerfer M, von Kalle T, Maier J, Dannecker G. Spinal involvement in

- chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) in childhood and effect of pamidronate. *European Journal of Pediatrics*. 2010 Sep 1;169(9):1105-1111.
16. 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* 2007 Ene 1;46(1):154 -160.
 17. Catalano-Pons C, Comte A, Wipff J, Quartier P, Faye A, Gendrel D, et al. Clinical outcome in children with chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Rheumatology* 2008;47(9):1397-1399.
 18. Huber AM, Lam P-Y, Duffy CM, Yeung RSM, Ditchfield M, Laxer D, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: Clinical outcomes after more than five years of follow-up. *J Pediatr* 2002;141(2):198-203.
 19. Vittecoq O, Ait Said L, Michot C, Mejjad O, Thomine J-M, Mitrofanoff P, et al. Evolution of chronic recurrent multifocal osteitis toward spondylarthropathy over the long term. *Arthritis & Rheumatism* 2000;43(1):109-119.
 20. Handrick W, Hörmann D, Voppmann A, Schille R, Reichardt P, Tröbs RB, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis – report of eight patients. *Pediatric Surgery International* 1998 Dic 8;14(3):195-198.
 21. Pruthi S, Thapa MM. Infectious and inflammatory disorders. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America* 2009 Ago;17(3):423-438.
 22. Tyrrell PN, Cassar-Pullicino VN, Eisenstein SM, Monach JF, Darby AJ, McCall IW. Back pain in childhood. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1996 Nov 1;55(11):789 -793.
 23. Hobolth L, Nemery M, Albrechtsen J, Hasbak P. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis demonstrated by Tc-99m methylene diphosphonate bone scan. *Clin Nucl Med* 2008; 33(1): 61-63.
 24. 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. *Radio-logy* 2009;252(3):842 -851.
 25. Buck FM, Treumann TC, Winiker H, Strobel K. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) with symmetric involvement of both femora: X-ray, bone scintigram, and MR imaging findings in one case. *J Magn Reson Imaging* 2007;26(2):422-426.
 26. Rosenberg AE. Huesos. Articulaciones y tumores de partes blandas. En: Kumar V, Abbas AK, Nelson, F eds. *Robbins y Cotran Patología estructural y funcional*. 7ª ed. Madrid, España: Elsevier 2005: 1277-1328.
 27. King SM, Laxer RM, Manson D, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a non-infectious inflammatory process. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6(10):907–11.
 28. Whyte MP, Wenkert D, McAlister WH, Mughal MZ, Freemont AJ, Whitehouse R, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis mimicked in childhood hypophosphatasia. *J Bone Miner Res* 2009;24(8):1493-1505.
 29. Girschick H, Mornet E, Beer M, Warmuth-Metz M, Schneider P. Chronic multifocal non-bacterial osteomyelitis in hypophosphatasia mimicking malignancy. *BMC Pediatrics* 2007;7(1):3.
 30. Koplak M C, Simonelli P S, Bauer T W, Joyce M J, Sundaram M. Radiologic case study. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Orthopedics* 2010; 33(4): 275-277.

31. Tavit B, Secmeer G, Balc YI, Tezer H, Aksoy C, Alan S, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis as the first presentation of acute lymphoblastic leukemia in a 2-year-old Boy. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2010;32(4):e151-e152.
32. Eleftheriou D, Gerschman T, Sebire N, Woo P, Pilkington CA, Brogan PA. Biologic therapy in refractory chronic non-bacterial osteomyelitis of childhood. *Rheumatology* 2010;49(8):1505 -1512.
33. Carpenter E, Anne Jackson M, Friesen CA, Scarbrough M, Roberts CC. Crohn's-associated chronic recurrent multifocal osteomyelitis responsive to infliximab. *J Pediatr* 2004 Abr 1;144(4):541-544.
34. Deutschmann A, Mache CJ, Bodo K, Zebedin D, Ring E. Successful treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with tumor necrosis factor- α blockage. *Pediatrics* 2005 Nov 1;116(5):1231 -1233.
35. Gallagher K, Roberts R, MacFarlane J, Stiehm R. Treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with interferon gamma. *J Pediatr* 1997;131: 470-472.
36. Simm PJ, Allen RC, Zacharin MR. Bisphosphonate treatment in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Pediatr* 2008 Abr 1;152(4):571-575.
37. Marangoni R, Halpern A. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis primarily affecting the spine treated with anti-TNF therapy. *Spine* 2010 Abr 1;35 (7):E253–E256.

