

Osteomielitis crónica multifocal recurrente en paciente pediátrico, reporte de caso

Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in a pediatric patient, a case report

Catalina Mesa Muñoz^a, Sara Elena Cardona Correa^a, Carlos Garcés Samudio^b, Jaime Toro Uribe^c

^aPediatra, Universidad CES, Medellín, Colombia

^bPediatra Infectólogo Hospital Pablo Tobón Uribe. Universidad de Antioquia, Colombia

^cPediatra, Clínica Las Américas, Medellín, Colombia

Recibido el 13 de junio de 2016; aceptado el 30 de noviembre de 2016

Resumen

Introducción: La osteomielitis crónica multifocal recurrente (OCMR) es una enfermedad rara de causa desconocida, que afecta principalmente la metáfisis de los huesos largos; se caracteriza por un cuadro clínico insidioso de exacerbaciones y remisiones; la cronicidad de los síntomas, los hallazgos imagenológicos y la falta de respuesta al manejo con antibióticos, orientan al diagnóstico.

Objetivo: Presentar los datos clínicos, resultados de laboratorio, imagenológicos y estudios histopatológicos que permiten realizar el diagnóstico de OCMR. **Caso clínico:** Paciente de sexo femenino de 9 años, con artralgias en ambas rodillas y tobillo izquierdo de 1 mes de duración. Los estudios de gammagrafía ósea y resonancia corporal total evidenciaron compromiso óseo multifocal; con estos hallazgos, se realizó biopsia que fue negativa para infección y malignidad. Por la evolución, estudios de laboratorio, radiológicos e histo-patológicos se diagnosticó OCMR. Se inició tratamiento con anti-inflamatorios no esteroides con adecuada respuesta. **Conclusiones:** La OCMR es una patología poco frecuente de difícil diagnóstico, por lo que se requiere de una alta sospecha clínica para realizar un adecuado enfoque y tratamiento oportuno.

Palabras clave:

Osteomielitis crónica multifocal recurrente, niños

Abstract

Introduction: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) is a very rare disease, of unknown origin that affects primarily the metaphysis of long bones. It is characterized by an insidious onset of symptoms and multiple remissions. The chronicity of symptoms, the diagnostic imaging and the lack of response to first line antibiotic treatment, should be helpful for diagnostic. **Objective:** Present a clinical case, based on clinical, laboratory, radiologic imaging and histopathological results, that ultimately led to the diagnostic of CRMO. **Case report:** 9 year old, female patient, with one month of bilateral knee and left ankle arthralgia. Bone Gammagraphy and full body MRI, showed multifocal bone inflammation. These findings led to a biopsy, that turned negative for malignancy

Keywords:

Chronic recurrent multifocal osteomyelitis, children

and infection. Given all the information available from the laboratory test results, radiologic imaging and histopathological findings, CRMO diagnosis was made. NSAID treatment was order, with good results. **Conclusions:** CRMO is a rare disease that even to date and with cutting edge technology, still represents a diagnostic challenge that primarily relies on a high level of suspicion, for a timely and correct treatment.

Introducción

La osteomielitis crónica multifocal recurrente (OCMR) es una enfermedad poco frecuente, que afecta principalmente a niños y adolescentes y predomina en el sexo femenino. Fue descrita por primera vez en 1972 como una osteomielitis subaguda a crónica y simétrica, en 1986 se aplicó el nombre de OCMR^{1,2}. Aunque es de etiología desconocida, se ha propuesto que puede tener un origen autoinmune, infeccioso o genético.

Es una enfermedad de comienzo insidioso, con exacerbaciones y recaídas frecuentes. Dentro de las manifestaciones clínicas predominan síntomas inflamatorios como dolor óseo, parestesias, eritema, edema y limitación funcional local, compromete con mayor frecuencia la metáfisis de los huesos largos principalmente fémur y tibia, se han descrito otros sitios como la clavícula, mandíbula, el esternón y las vértebras^{3,4}. En algunos casos se puede presentar fiebre y acompañarse de desórdenes cutáneos^{1,2}.

A nivel de laboratorio es común encontrar velocidad de sedimentación globular elevada, el hemograma puede ser normal o tener leucocitosis. Los anticuerpos antinucleares y el factor reumatoideo son negativos y algunos pacientes pueden ser positivos para el antígeno HLA-B27⁵.

En la radiografía se suelen observar lesiones líticas con esclerosis progresiva, la resonancia magnética y la gammagrafía ósea ayudan a caracterizar mejor las lesiones focales y determinar su extensión, además que se pueden identificar lesiones ocultas en las radiografías².

Debido a la gran variedad de enfermedades que pueden dar lesiones multifocales óseas, la realización de cultivo y la biopsia son una herramienta necesaria ya que los hallazgos histopatológicos juegan un papel determinante en el diagnóstico¹.

En cuanto a las opciones de tratamiento los medicamentos de elección son los anti inflamatorios no esteroideos, los cuales han demostrado tasas de respuesta hasta del 80%, otras opciones descritas son los corticoides, interferón, calcitonina, azitromicina, sulfasalazina y bifosfonatos entre otros¹.

El propósito de este artículo es reportar un caso clínico de osteomielitis crónica multifocal recurrente, conocer las manifestaciones clínicas, los hallazgos de laboratorio, radiológicos y el estudio histopatológico que llevaron al diagnóstico.

Caso clínico

Paciente femenina de 9 años, con historia de 1 mes de evolución de artralgias en ambas rodillas y en tobillo izquierdo acompañado de un alza térmica de 39 °C, sin otros síntomas. Al examen físico no se encontró compromiso del estado general, presentaba claudicación, tobillo izquierdo con edema, ligero eritema y dolor a la palpación, sin limitación en los arcos de movimiento, además dolor para la flexión de la rodilla izquierda, pero sin signos inflamatorios ni compromiso en la movilidad.

Al ingreso tenía hemograma normal y proteína C reactiva (PCR) negativa, velocidad de sedimentación globular (VSG) ligeramente elevada; en la radiografía comparativa de tobillos se encontró edema de tejidos blandos, levantamiento perióstico y compromiso medular con posible lesión quística, a nivel del peroné distal izquierdo.

Inicialmente se hizo diagnóstico de osteomielitis subaguda y se inició tratamiento con clindamicina el cual recibió por 21 días, se tomaron hemocultivos de los cuales no se obtuvo ningún aislamiento microbiológico.

Dado el compromiso en otras articulaciones se solicitó gammagrafía ósea total que mostró proceso hiper captante en fémur distal derecho, ambas rodillas, tibia- peroné distal izquierdo con componente inflamatorio (figura 1) y con este resultado se decidió ampliar estudios con una resonancia magnética corporal total, que reportó cambios infiltrativos o inflamatorios óseos multifocales, con alteración en la intensidad de la señal, comprometiendo la región metafisiaria distal del fémur derecho, imagen lobulada, de bordes relativamente bien definidos con reacción perióstica continua de aproximadamente 14 mm de diámetro (figura 2), comprometiendo la región metafisiaria con extensión a la fisis de la tibia distal izquierda; igualmente se demostró lesión en la metáfisis del peroné izquierdo de 10 mm de diámetro de características similares e imagen hiperintensa en la región metafisiaria distal del cúbito en el lado derecho, sin compromiso de la columna, pelvis ni otras estructuras óseas.

Con estos hallazgos la paciente se llevó a cirugía con el fin de descartar etiología neoplásica o histiocitosis, se tomó biopsia de hueso de fémur derecho y peroné izquierdo; el estudio histopatológico reportó en ambas muestras similares características histológicas, siendo

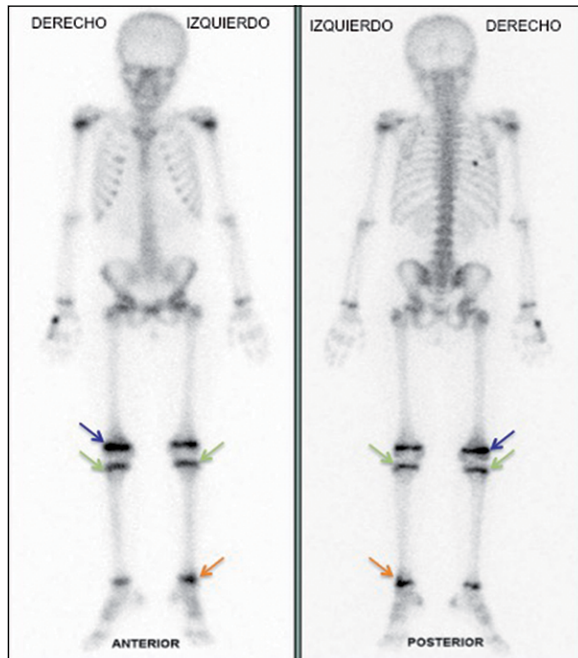


Figura 1. Proceso hipercaptante en fémur distal derecho (flecha azul), ambas rodillas (flechas verdes) y tibia-peroné distal izquierdo con componente inflamatorio (flecha naranja).

los hallazgos más acentuados en la muestra obtenida de peroné. Los diferentes cortes evidenciaron la presencia de estroma fibroconectivo denso con infiltrado inflamatorio mixto, con predominio linfoplasmocitario y polimorfonuclear neutrófilo; dentro del estroma fibroconectivo se identificaron pequeños fragmentos óseos, algunos de ellos necróticos; en la muestra de peroné se observaron además agregados de histiocitos epitelioideos con focos de necrosis central (figura 3).

Los hallazgos observados consistían en un proceso

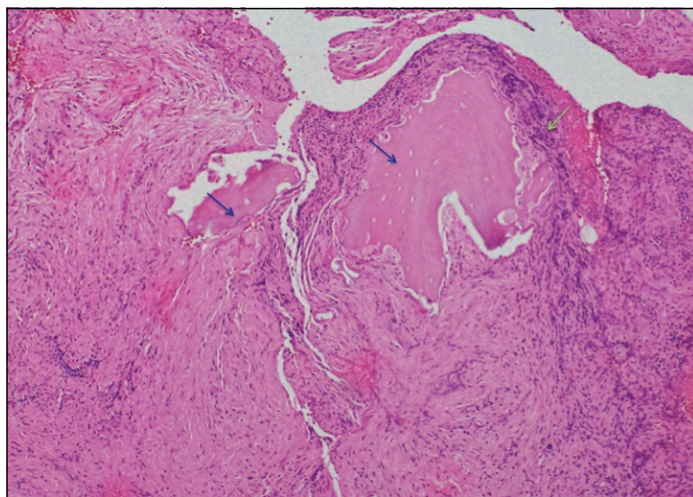


Figura 3. Espícula ósea necrótica (flechas azules) rodeada de tejido fibroconectivo con infiltrado inflamatorio (flecha verde).

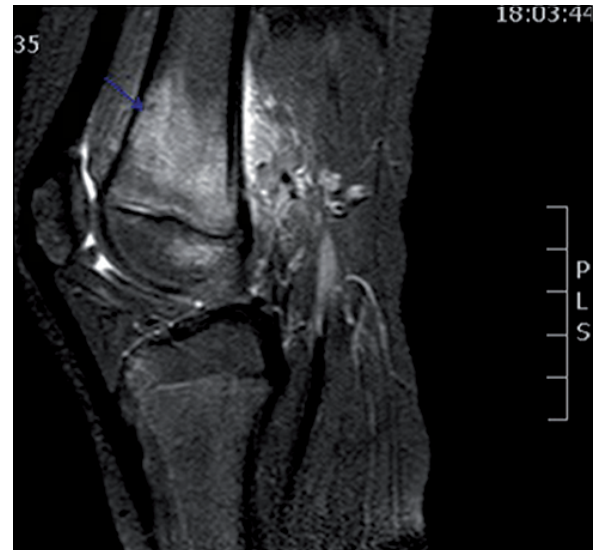


Figura 2. Cambios infiltrativos óseos comprometiendo la región metafisiaria distal del fémur derecho, lesión lobulada, de bordes relativamente bien definidos y reacción perióstica continua (flecha azul).

inflamatorio crónico activo, morfológicamente compatibles con una osteomielitis. Los cultivos de hueso y las coloraciones especiales para bacilos ácido alcohol resistentes, hongos, y bacterias aerobias así como el estudio para malignidad fueron negativos. No se identificaron células gigantes multinucleadas de tipo Langerhans ni los marcadores de inmunohistoquímica S100 y CD1a con lo que se descartó una histiocitosis de células de Langerhans.

Por la evolución, los hallazgos de laboratorio, radiológicos y el estudio histo-patológico se diagnosticó OCMR. Se inició tratamiento con naproxeno y rehabilitación física con adecuada respuesta clínica a las 2 semanas de seguimiento.

Discusión

La OCMR es una enfermedad inflamatoria aséptica de los huesos, con múltiples exacerbaciones y episodios de remisión. Afecta principalmente a la población pediátrica; más del 85% de los casos se manifiestan en el sexo femenino y se presenta entre los 5 y 10 años de edad⁵; en una cohorte de niños noruegos con OCMR el 28% de los pacientes incluidos fueron caucásicos, 79% fueron mujeres y la edad media del comienzo de la enfermedad fue de $10,3 \pm 2,2$ años⁶, coincidiendo con la paciente de nuestro estudio.

Su etiología es desconocida, pero la evidencia soporta un fuerte componente genético e inmunológico; datos clínicos recientes han mostrado el papel de la IL-1 como una importante vía en el desarrollo de inflamación ósea estéril, además se cree que hay un des-

equilibrio entre las citoquinas pro-inflamatorias (IL-6 y FNT- α) y las citoquinas anti-inflamatorias (IL-10)⁷⁻⁹.

Afecta principalmente la metáfisis de huesos largos como el fémur y la tibia, seguido de la clavícula y la columna vertebral, también puede comprometer mandíbula, calcáneo y con menos frecuencia se detectan lesiones en las costillas, el esternón, la pelvis y el cráneo¹⁰; Barrani y cols, reportaron una paciente femenina de 12 años que inició con episodios recurrentes de cefalea supraorbitaria izquierda, seguido de discromía periorbitaria, la resonancia magnética cerebral y de órbita mostró un proceso inflamatorio subagudo, los hallazgos histológicos de la biopsia de las lesiones osteolíticas de la clavícula, permitieron establecer el diagnóstico¹¹; la OCMR puede afectar cualquier hueso de forma multifocal y el compromiso simétrico es común^{5,12,13}. La paciente tenía compromiso de la metáfisis distal del fémur derecho, tobillo izquierdo, peroné distal izquierdo y cúbito derecho, uno de los sitios más reportados en la literatura.

Su presentación es insidiosa, con promedio de retraso en el diagnóstico hasta de 12 meses, inicialmente se presentan síntomas locales como dolor, impotencia funcional, eritema y calambres por lo que puede ser confundida con osteomielitis bacteriana; la mayoría de los pacientes al momento del diagnóstico presentan más de una lesión ósea, en promedio 5 y algunas de ellas pueden ser asintomáticas; en una cohorte de 178 pacientes pediátricos con OCMR, en Francia, 70% presentó al momento del diagnóstico con localización ósea multifocal, con promedio de 2-9 lesiones por paciente y 30% presentaron lesiones óseas únicas^{14,15}; la paciente del caso presentaba síntomas y signos inflamatorios en ambas rodillas y tobillo izquierdo, sin embargo la resonancia magnética corporal reportó cambios infiltrativos óseos multifocales en 4 articulaciones.

Hasta el 25% de los pacientes pueden presentar lesiones cutáneas como la pustulosis palmo-plantar, acné, psoriasis, pioderma gangrenoso y el síndrome de SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis)^{2,16} que es la forma más grave de inflamación estéril de los huesos¹⁷. Además se ha reportado compromiso extra óseo como enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, síndrome de Sweet, uveítis anterior y afectación del sistema respiratorio^{1,4,9,13,14}.

El hemograma puede mostrar leucocitosis, elevación de la VSG, en los cultivos de tejido óseo no se encuentra ningún aislamiento microbiológico; desde el punto de vista inmunológico, los ANAS y el factor reumatoideo son negativos, aunque algunos pacientes pueden ser positivos para el antígeno HLA B27². En la cohorte de Francia, los análisis en el laboratorio evidenciaron respuesta inflamatoria en el 67%, el antígeno HLA-B27 fue detectado en el 7% y los ANAS fueron positivos en el 12% de los pacientes¹⁵.

Con el fin de detectar otras lesiones clínicamente ocultas se debe considerar la resonancia magnética corporal total la cual tiene una sensibilidad reportada entre 82-100% y una especificidad hasta del 96% y tiene la ventaja de evitar radiación y detectar lesiones confinadas a la médula, además de que sirve como estudio de vigilancia; o la gammagrafía ósea total que tiene una sensibilidad entre 73-100% cuando se realizan 3 fases utilizando 99mTc-MDP (metileno difosfonato)¹⁸. En el caso presentado, ambos exámenes mostraron cambios infiltrativos óseos multifocales.

Se pueden encontrar lesiones blásticas, en la enfermedad crónica usualmente aparece esclerosis asociada a hiperostosis², y aunque es raro el compromiso epifisiario y en general no se afecta el cartílago de crecimiento; la paciente tuvo afectación del núcleo de crecimiento y levantamiento del periostio del fémur derecho, y de la tibia y el peroné distales izquierdos. En la fase aguda el estudio histológico muestra polimorfonucleares y reabsorción ósea, puede haber células gigantes multinucleadas y en la fase crónica predominan los linfocitos y las células plasmáticas con grados variables de fibrosis⁸.

Dentro del diagnóstico diferencial se incluyen la osteomielitis infecciosa, fracturas, artritis relacionada a entesitis o artritis psoriática, lesiones óseas tumorales benignas, malignidades, osteonecrosis, osteoporosis, histiocitosis de las células de langerhans, entre otros. Teniendo en cuenta la historia clínica, exámenes de laboratorio, imágenes y el estudio histo-patológico, la OCMR es un diagnóstico de exclusión¹³.

Thougan MD y cols.¹, propusieron como criterios mayores, encontrar en las radiografías una lesión osteolítica o esclerótica, lesiones óseas multifocales, pustulosis palmopantar o psoriasis y la biopsia ósea estéril con signos de inflamación y/o fibrosis; dentro de los criterios menores: hemograma normal y buen estado general, PCR o VSG elevada, curso mayor de 6 meses, hiperostosis, enfermedades autoinmunes asociadas diferentes a la pustulosis palmopantar o psoriasis, o antecedente familiar cercano con osteítis no bacteriana, desorden autoinmune o auto-inflamatorio. Además sugieren establecer el diagnóstico de OCMR con 2 criterios mayores o 1 criterio mayor y 3 criterios menores. La paciente del caso tenía 2 criterios mayores y 2 menores.

El tratamiento de elección son los antiinflamatorios no esteroideos, los cuales muestran tasas de respuesta hasta del 80%¹². Otras de las opciones descritas son los corticoides, interferón, calcitonina, azitromicina, sulfasalazina y bifosfonatos. En casos graves se pueden utilizar los bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa^{3,17}.

El pronóstico de la enfermedad es relativamente benigno; aunque la mayoría de los casos se resuelven de manera espontánea, pueden presentarse recaídas

después de meses o varios años, con intervalos asintomáticos y una duración media de la enfermedad de 5 años. Se han visto mayores tasas de remisión en pacientes que han recibido un tratamiento agresivo temprano, mejorando la historia natural en aquellos en los que puede llegar a ser recurrente. Recientemente se ha propuesto que esta condición puede persistir en la edad adulta, con posibles efectos a largo plazo, además de las complicaciones y secuelas como las infecciones, la fusión epifisiaria temprana que lleva al compromiso de la talla, deformidades óseas, cifosis espinal y la persistencia de esclerosis ósea que se han reportado en una minoría de pacientes^{1,2,3,14}.

Conclusión

La OCMR es una patología poco frecuente que continúa siendo de difícil diagnóstico. Su detección temprana suele retrasarse debido a que puede confundirse con osteomielitis infecciosa aguda. Se requiere de una alta sospecha clínica ante un paciente con signos y síntomas articulares crónicos en varias localizaciones que no responde de manera adecuada al manejo anti-infeccioso. La falta de aislamiento microbiológico, los hallazgos histo-patológicos e imagenológicos, sumado a una adecuada respuesta a antiinflamatorios no esteroideos, ayudan a orientar hacia esta patología.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos a Alfredo Enrique Martelo Román. Especialista en Patología. Clínica las Américas.

Referencias

1. 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. *Pediatr Dermatol*. 2009;26(5):497-505.
2. Castrillón ME, Ruiz Zabaleta TI. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: case report. *CES Med*. 2011;25(1):109-18.
3. Guillén Martín S, Belda Hofheinz S, Rojo Conejo P. Osteomielitis crónica multifocal recurrente. *Pediatr Barc*. 2005;6:573-8.
4. Ract I, Storey J, Travers JY, Pastural G, Gayon P, Balu M. Chronic joint pain in a child. *Diagn Interv Imaging*. 2015;96(3):311-2.
5. Santos LR, Benítez IL, De la mano LF, González E, Castaño MF. Osteomielitis crónica multifocal recurrente (OCMR). Experiencia en nuestro Servicio. *Bol Pediatr*. 2007;47:136-41.
6. Johnsson A, Flatø B, Knudsen P, Lilleby V. Clinical outcome in a Norwegian cohort of patients with chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Scand J Rheumatol*. 2015;44(6):513-4.
7. Hedrich CM, Hofmann SR, Pablik J, Morbach H, Girschick HJ. Autoinflammatory bone disorders with special focus on chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Pediatr Rheumatol*. 2013;11(1):1.
8. Falip C, Alison M, Boutry N, Job-Deslandre C, Cotten A, Azoulay R, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO): a longitudinal case series review. *Pediatr Radiol*. 2013;43(3):355-75.
9. Sharma M, Ferguson PJ. Autoinflammatory bone disorders: update on immunologic abnormalities and clues about possible triggers. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(5):658-64.
10. Watanabe T, Ono H, Morimoto Y, Otsuki Y, Shirai M, Endoh A. Skull involvement in a pediatric case of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Nagoya J Med Sci*. 2015;493-7.
11. Barrani M, Massei F, Scaglione M, Paolicchi A, Vitali S, Ciancia EM, et al. Unusual onset of a case of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015; 13:60-5.
12. Lyer RS, Thapa MM, Chew FS. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis: Review. *Am J Roentgenol*. 2011;196, S87-91.
13. Girschick HJ, Zimmer C, Klaus G, Darge K, Dick A, Morbach H. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: what is it and how should it be treated? *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(12):733-8.
14. Walsh P, Manners PJ, Vercos J, Burgner D, Murray KJ. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: nine years' experience at a statewide tertiary paediatric rheumatology referral centre. *Rheumatology*. 2015;54(9):1688-91.
15. Wipff J, Costantino F, Lemelle I, Pajot C, Duquesne A, Llorret M, et al. A Large National Cohort of French Patients With Chronic Recurrent Multifocal Osteitis: Prognostic Factors, Outcomes, and Management of CRMO. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(4):1128-37.
16. Khanna G, Sato TSP, Ferguson P. Imaging of Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis. *RadioGraphics*. 2009;29(4):1159-77.
17. Girschick HJ. Chronic non-bacterial osteomyelitis in children. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(2):279-85.
18. Kennedy MT, Murphy T, Murphy M, Laffan E, Connolly P. Whole body MRI in the diagnosis of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2012;98(4):461-4.