

Osteomielitis crónica multifocal recurrente

S. Pardo Esteban¹, J. Contreras Suay¹, J. Ballestín Vicente², S. Rometsch¹, P. Ferrer González¹, A. Adell Sales¹, A. Martínez Carrascal¹

¹Servicio de Pediatría. ²Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital General de Requena (Valencia)

Resumen

La osteomielitis crónica multifocal recurrente se considera actualmente una variante de un trastorno autoinflamatorio infrecuente, que requiere un alto índice de sospecha clínica para efectuar un adecuado abordaje diagnóstico y terapéutico. Presentamos un caso clínico típico, aportando datos sobre las hipótesis etiopatogénicas que se manejan actualmente en esta entidad.

Palabras clave: Osteomielitis crónica multifocal recurrente, autoinflamatoria, niños.

Abstract

Title: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis

Chronic recurrent multifocal osteomyelitis is currently considered a variant of a rare autoinflammatory disorder, which requires a high index of clinic suspicion for suitable diagnostic and therapeutic approach. We present a typical case, providing data on etiopathogenetic hypothesis currently handled in this entity.. The early detection of these malformations can prevent the appearance of chronic lung diseases and can allow for the best therapeutic approach. Although most of the cases do not require treatment, some of them require specific and more aggressive handling.

Keywords: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis, autoinflammatory, children.

Fecha de recepción: 10/03/13. Fecha de aceptación: 19/06/13.

Correspondencia: S. Pardo Esteban. Servicio de Pediatría. Hospital General de Requena. Paraje Casablanca, s/n. 46340 Requena (Valencia). Correo electrónico: spardo715j@cv.gva.es

Cómo citar este artículo: Pardo Esteban S, Contreras Suay J, Ballestín Vicente J, Rometsch S, Ferrer González P, et al. Osteomielitis crónica multifocal recurrente. Acta Pediatr Esp. 2014; 72(5): e163-e170.

Introducción

La osteomielitis crónica multifocal recurrente (OCMR) es una entidad poco frecuente, descrita en 1972, que afecta a niños y adultos jóvenes (un 90% en menores de 20 años)¹, con mayor incidencia en el sexo femenino. Se presenta en cualquier punto del esqueleto, a menudo con carácter bilateral y asimétrico, más frecuentemente en las metáfisis de huesos largos, seguida de la clavícula, las costillas, la columna y la región sacroiliaca². Aunque la presentación sea a menudo multifocal, sólo una lesión suele ser sintomática³.

La clínica, la evolución crónica o subaguda (excluida las causas infecciosas o tumorales mediante estudio microbiológico e histológico) y los estudios de imagen, con especial implicación de la gammagrafía, permiten establecer el diagnóstico.

Se conoce poco sobre la fisiopatología de la OCMR. La mayoría de las investigaciones se centran en los aspectos clínicos; sólo los estudios más recientes la clasifican como una enfermedad autoinflamatoria⁴.

Nuestro objetivo con la aportación de este caso es incidir en la importancia de la sospecha clínica y la realización de una gammagrafía ósea, especialmente en los casos de presentación atípica y curso subagudo, incluso cuando su localización inicial sea única.

Caso clínico

Niña de 9 años de edad, que consulta por presentar desde hace 1 mes, y de forma progresiva, una tumoración dolorosa en el extremo proximal de la clavícula derecha, sin fiebre ni alteración del estado general. No presenta afectación de otras áreas ni antecedente de trauma local de alto impacto.

No tenía antecedentes personales patológicos ni familiares de enfermedades autoinmunes o colagenosis. En la exploración física presentaba una tumoración en la región esternoclavicular derecha, de consistencia ósea, dolorosa a la palpación, sin otros signos inflamatorios. El resto de la exploración fue normal.

El hemograma mostraba los siguientes valores: 481.000 plaquetas, cifras normales de proteína C reactiva y una velocidad de sedimentación globular de 38 mm/h. La bioquímica hemática resultó normal.

Se realizaron estudios de imagen. En la radiografía de clavícula se observaba en el tercio proximal de la clavícula una lesión lítica, insuflante, con periostitis laminar. Dichos hallazgos también se observaron en la tomografía computarizada (TC), así como una rotura de la cortical y un componente de partes blandas asociado. La ecografía mostraba una irregularidad cortical y un aumento de flujo Doppler por la inflamación en el tejido adyacente a la lesión. La resonancia magnética (RM) reflejaba la afectación

inflamatoria de la médula ósea y el componente de partes blandas inflamatorio que rodeaba la lesión, sin formación de colecciones ni existencia de secuestros óseos (figura 1).

En ausencia de antecedente traumático, y siendo la lesión levemente sintomática, se barajaron las siguientes posibilidades diagnósticas: infección, tumoraciones benignas agresivas (como el granuloma eosinófilo o el quiste óseo aneurismático) o procesos malignos, como el sarcoma de Ewing, el osteosarcoma o las metástasis de neuroblastoma⁵.

Ante la posibilidad de un origen tumoral, se practicó una biopsia de la lesión con resultado anatomopatológico de osteomielitis, descartándose un proceso tumoral o una histiocitosis X. Los cultivos biológicos fueron negativos, así como las serologías para Brucella, ANA, frotis faríngeo y hemocultivo.

Dado que las pruebas de laboratorio no sugerían una osteomielitis aguda, se realizó un estudio gammagráfico, que mostró un único punto de actividad en la tumoración, informando sobre la posibilidad de una osteomielitis subaguda.

Antes de instaurar tratamiento, tras 1 mes de evolución desde el inicio del proceso, resultó llamativo que la paciente ya no refiriese dolor local y que el tamaño de la tumoración hubiera disminuido ligeramente. No obstante, ante la duda suscitada por la presentación unifocal, se decidió iniciar antibioterapia intravenosa hasta un total de 5 semanas. La evolución fue favorable, ya que los controles radiográficos y ecográficos de clavícula realizados al mes de finalizar el tratamiento mostraron una mejoría clínica de la tumoración, así como una regresión del patrón permeativo, de la insuflación ósea y del componente de partes blandas inflamatorio asociado, con aparición de esclerosis en el extremo proximal de la clavícula (figura 2). La ecografía de control realizada 5 meses más tarde fue normal.

Al mes siguiente, la paciente acudió de nuevo a nuestra consulta por una reaparición de la tumoración esternoclavicular derecha, sin dolor ni signos inflamatorios locales. En esta ocasión tampoco presentaba fiebre ni síntomas sistémicos, y todas las pruebas de laboratorio fueron normales. En la ecografía de clavícula se observaban discretos cambios inflamatorios articulares y periarticulares locales.

Ante la sospecha clínica de OCMR, se repitió la gammagrafía ósea, en un intento de detectar lesiones silentes asociadas, captando, además del foco clavicular, la apófisis espinosa de C7 y el ala sacra izquierda (figura 3). Se realizó tratamiento oral durante 2 meses con naproxeno, con lo que remitió la tumoración.

Ocho meses más tarde la paciente consultó por un nuevo brote de idénticas características clinicoradiológicas, que evolucionó favorablemente con naproxeno (administrado durante 2 meses).

Discusión

Aunque la etiología permanece sin aclarar, se cataloga actualmente como un trastorno autoinflamatorio no infeccioso que afecta al sistema óseo. Suele ser bilateral y multifocal, aunque no pocos pacientes (como en este caso clínico) presentan una localización única. Es más frecuente en las metáfisis de huesos largos, considerándose la clavícula una localización habitual en niños⁶. Su presentación radiológica usual es una lesión radioluciente, esclerosa o mixta, que puede asociar destrucción cortical, periostitis laminar y componente de partes blandas. Se ha descrito su asociación con otras enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias, como la pustulosis palmoplantar (especialmente la forma clavicular)⁷, el síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, osteítis)^{8,9}, la psoriasis vulgar, la enfermedad inflamatoria intestinal o el síndrome de Sweet, entre otras.

Las enfermedades autoinflamatorias son enfermedades raras, caracterizadas por episodios recurrentes de fiebre e inflamación, y en su mayoría afectan a las articulaciones, las superficies serosas, los ojos y la piel, en ausencia de títulos elevados de autoanticuerpos, linfocitos T autorreactivos e infección subyacente. En 2006, McGonagle y McDermott¹⁰ sugirieron esa relación, indicando que la OCMR podría considerarse un trastorno situado entre los procesos autoinmunes y las enfermedades autoinflamatorias.

Algunos estudios relacionan la OCMR con mutaciones del cromosoma 18 (18q21.3-18q22)¹¹; en el caso concreto del síndrome de Majeed (OCMR de comienzo precoz, anemia diseritropoyética congénita y dermatosis neutrofílica), se han encontrado mutaciones homocigotas del gen LPIN2 del brazo corto del cromosoma 18¹²; ello no explicaría el mecanismo fisiopatogénico del trastorno en la mayoría de los casos de OCMR, por lo que su etiología permanece aún desconocida. Sólo las mutaciones en el gen del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y del receptor antagonista de IL-1 β (descritas en humanos) y del gen *pstpip2* en ratones parecen ser prometedoras en la búsqueda de los mecanismos fisiopatogénicos.

Entre los mecanismos epigenéticos implicados se han descrito defectos en la señal MAPK (MAPkinasa), con reducción de la fosforilación H3S10, así como defectos en la expresión del gen promotor de IL-10¹⁰.

El diagnóstico diferencial se debe establecer con las lesiones tumorales malignas, o benignas con comportamiento radiológico agresivo, y las causas infecciosas, como la osteomielitis subaguda.

Los posibles diagnósticos en este caso –sarcoma de Ewing (la clavícula no es una localización típica)⁶, granuloma eosinófilo y quiste óseo aneurismático– fueron descartados por biopsia. En cuanto a la osteomielitis infecciosa, su localización en la clavícula es inusual; además, no había secuestro óseo ni colecciones periostóticas, y los cultivos microbiológicos fueron negativos.

Es necesario realizar una biopsia ósea, y las claves diagnósticas de la OCMR son una histología sugestiva, el cultivo negativo de ésta (que incluya las micobacterias), su presentación unifocal o multifocal (valorada mediante gammagrafía ósea), la localización típica, la evolución radiológica hacia la esclerosis y su curso con exacerbaciones y remisiones, correspondiendo su actividad clínica con los signos radiológicos.

En la OCMR, los hallazgos de laboratorio e histopatológicos son inespecíficos, con marcadores de fase aguda ligeramente elevados, e infiltración granulocítica y linfoplasmocitaria en proporciones variables.

Con frecuencia, los signos inflamatorios sistémicos (fiebre, malestar y elevación de reactantes de fase aguda) no están presentes durante los brotes, y el diagnóstico lo orienta la combinación de hallazgos clínicos (dolor óseo localizado, hinchazón y calor en las zonas afectadas), las pruebas de laboratorio y las técnicas radiológicas.

Cuando el intervalo entre el inicio de los síntomas y la realización de la radiografía es menor de 3 semanas, aparece una lesión osteolítica sin margen de esclerosis, desarrollándose ésta posteriormente². Por tanto, la presencia de lesiones osteolíticas con esclerosis circundante en imágenes de rayos X, complementadas por TC y/o RM, son útiles para el diagnóstico.

Las lesiones asintomáticas silentes, que pueden pasar desapercibidas en la radiografía, se revelan en la gammagrafía, por lo que ésta constituye una exploración fundamental para el diagnóstico. Por ello, en nuestra opinión, esta prueba debe indicarse incluso con anterioridad a la RM en los casos de presentación subaguda con sospecha de OCMR⁵.

El tratamiento se basa en la administración de agentes antiinflamatorios, incluidos los corticoides. En casos resistentes, el tratamiento adicional con calcitonina², interferón y, sobre todo, bifosfonatos¹³ y agentes biológicos, como el infliximab o el etanercept¹⁴ (bloqueadores del TNF- α), se han aplicado con éxito, lo que sugiere una implicación del TNF- α en su fisiopatología.

La mayoría de casos son autolimitados y se resuelven al finalizar las recurrencias sin secuelas. Sin embargo, un subgrupo importante de pacientes muestra un curso más severo y prolongado de la enfermedad, y podrían desarrollar deformidades óseas y cifoescoliosis como resultado de la implicación vertebral. Su aparición en una edad temprana y un elevado número de lesiones al inicio de la enfermedad parecen ser factores predictivos de una mala evolución.

Bibliografía

1. Datta P. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *JBR-BTR*. 2008; 9: 92-93.
2. Marrero Calvo M, Merino Arribas JM, Rodrigo Palacios J, Bartolomé Albistegui M, Camino Fernández A, Grande Sáez C. Osteomielitis crónica multifocal recurrente. *An Esp Pediatr*. 2001; 54: 181-184.
3. Reguera Santos L, Ledesma Benítez I, Ferrero de la Mano LJ, Del Río González E, Fernández Castaño MT. Osteomielitis crónica multifocal recurrente (OCMR). Experiencia en nuestro servicio. *Bol Pediatr*. 2007; 47: 136-141.
4. Antón J. Síndromes autoinflamatorios. *Med Clin (Barc)*. 2011; 136 Supl 1: 3-9.
5. Khanna G, Sato T, Ferguson P. Imaging of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Radiographics*. 2009; 29: 1.159-1.177.
6. Suresh S, Saifuddin A. Unveiling the «unique bone»: a study of the distribution of focal clavicular lesions. *Skeletal Radiol*. 2008; 37: 749-756.
7. Azouz EM, Jurik AG, Bernard C. Sternocostoclavicular hyperostosis in children: a report of eight cases. *AJR Am J Roentgenol*. 1998; 171: 461-466.
8. Beretta Piccoli B, Sayvain M, Gal I, et al. Sinovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome in childhood: a report of ten cases and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2000; 159: 594-601.
9. Iyer R, Thapa M, Chew F. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: review. *AJR*. 2011; 196: 87S-91S.
10. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Medicine*. 2006; 3(8, article e297).
11. Hofmann SR, Roesen Wolff A, Hahn G, Hedrich CM. Update: cytokine dysregulation in chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO). *Int J Rheumatol*. 2012 [ID 310206].
12. Ferguson PJ, Chen S, Tayeh MK, et al. Homozygous mutations LPIN2 are responsible for the syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia (Majeed syndrome). *J Med Genet*. 2005; 42(7): 551-557.
13. Simm PJ, Allen RC, Zacharin MR. Bisphosphonate treatment in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Pediatr*. 2008; 152: 571-575.
14. 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; 116(5): 1.231-1.233.

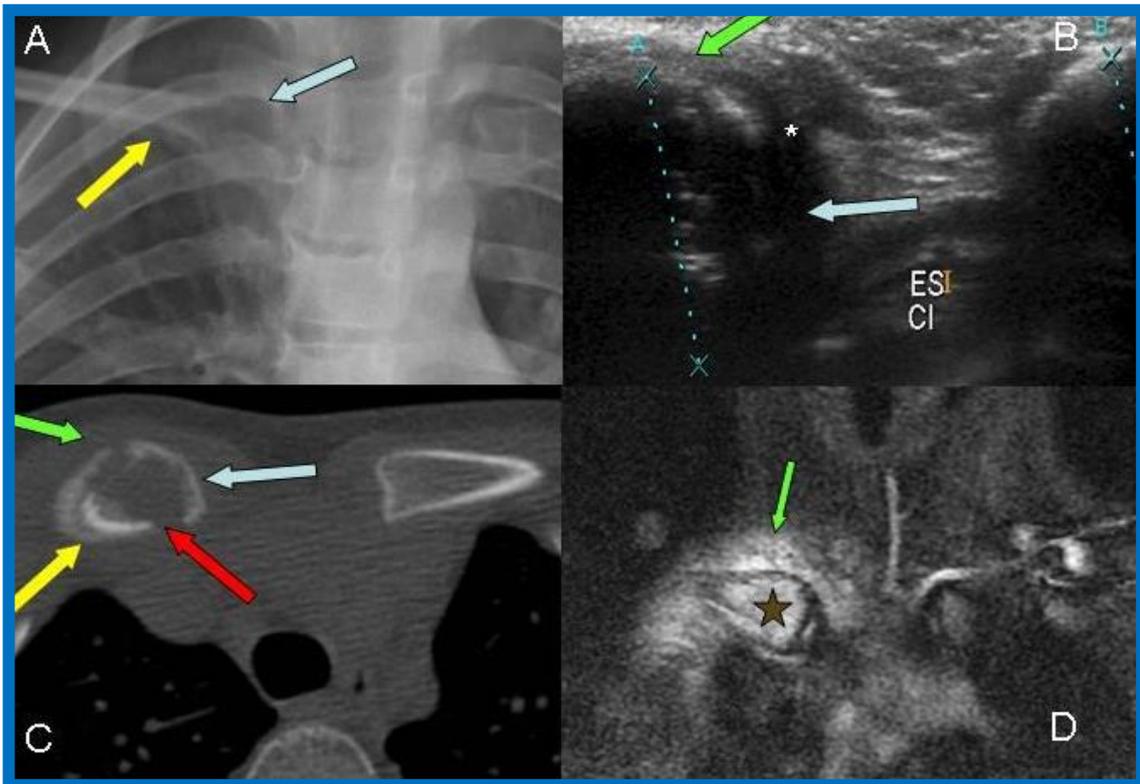


Figura 1. A) Radiografía anteroposterior de hombro. Lesión lítica insuflante (flecha azul) con periostitis laminar (flecha amarilla) en epífisis proximal de clavícula. B) Ecografía de partes blandas de la región esternoclavicular. Aumento de tamaño e irregularidad cortical de la clavícula (flecha azul), con aumento de partes blandas adyacente (flecha verde), sin derrame en la articulación esternoclavicular (*). C) TC de clavícula. Lesión lítica insuflante (flecha azul) con periostitis (flecha amarilla), rotura de cortical (flecha roja) y componente de partes blandas (flecha verde). D) RM, plano coronal de clavícula. Secuencia STIR con hiperintensidad en la médula ósea del extremo proximal de la clavícula por edema (estrella), así como hiperintensidad en el tejido que rodea a la clavícula por inflamación (flecha verde)

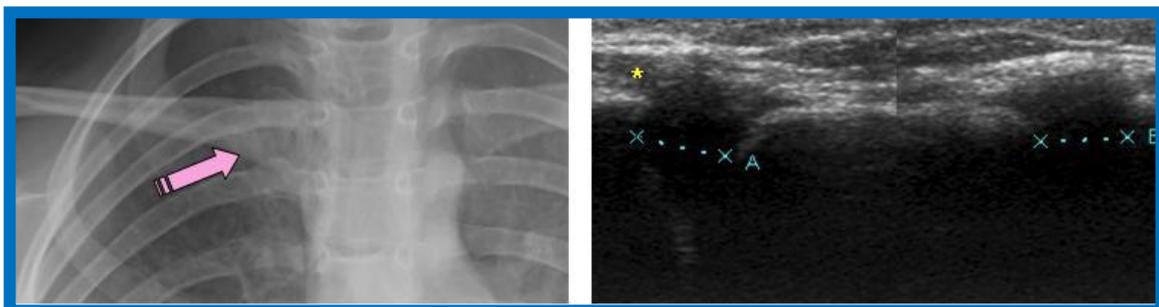


Figura 2. A) Radiografía de clavícula. B) Ecografía de partes blandas
Hallazgos radiológicos: Fase crónica inactiva con esclerosis cortical (flecha discontinua rosa), disminución de tamaño y de radiolucencia con reaparición de la cortical en clavícula. Desaparición de los cambios de partes blandas adyacentes (*)

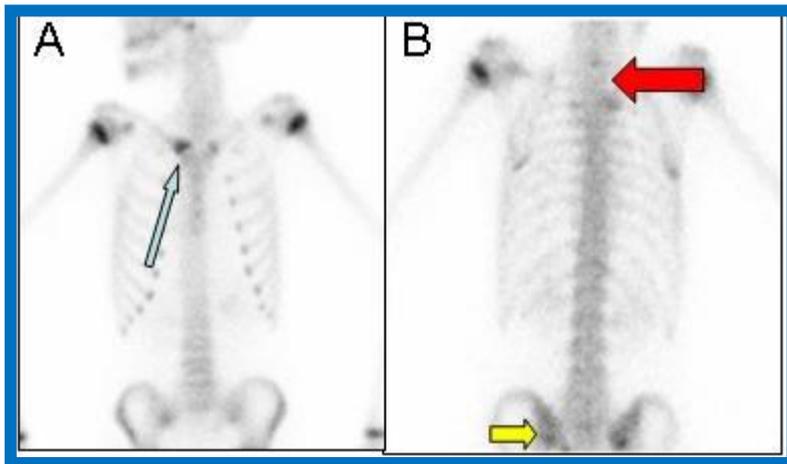


Figura 3. Gammagrafía ósea: A) Fase precoz B) Fase tardía (proyección posterior)
Hallazgos gammagráficos: En la fase precoz se aprecia captación en el extremo medial de la clavícula derecha (flecha azul delgada). En la fase tardía se observa además de la captación en la clavícula un foco hipercaptante en la apófisis espinosa de C7 (flecha roja gruesa) y en el ala sacra izquierda (flecha amarilla corta)