

# Dolores óseos recurrentes y migratorios



M. Álvarez Casaño<sup>1</sup>, J. M. Ledesma Albarrán<sup>2</sup>, E. Núñez Cuadros<sup>3</sup>

<sup>1</sup>MIR-Pediatría. Hospital Materno-Infantil Regional Universitario de Málaga. Málaga. España.

<sup>2</sup>Pediatra. EAP Las Delicias. Málaga. España.

<sup>3</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Materno-Infantil Carlos Haya. Málaga. España.

### PUNTOS CLAVE

- La osteomielitis multifocal crónica recurrente es una enfermedad autoinflamatoria y de posible origen genético, con presentación en la niñez.
- Se trata de una enfermedad de exclusión, dado que los métodos diagnósticos existentes no son determinantes; aunque existen criterios para el diagnóstico, estos exigen un tiempo prolongado para establecerlo.
- El tratamiento no se encuentra estandarizado; el más frecuente es el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Sería necesario agrupar los datos que se derivan de los conocimientos existentes de esta enfermedad para que en un futuro sean utilizados como base en estudios epidemiológicos.

### CASO CLÍNICO

Niña de 8 años que acude a la consulta de su pediatra de Atención Primaria por dolor en el hombro derecho de 2 semanas de evolución. Se diagnostica de probable tendinitis, presentando mejoría tras una semana de tratamiento con AINE.

A los 2 meses acude de nuevo por reaparición del dolor, pero esta vez no cede con antiinflamatorios. Tres días más tarde, refiere una tumefacción dolorosa a nivel de la clavícula derecha y un pico febril de 38 °C, así como también dolor en miembro inferior derecho con cojera intermitente en las últimas 72 horas. En la exploración física se observa una tumoración dura en

el tercio proximal de la clavícula derecha de unos 3-4 cm, a nivel de la articulación acromioclavicular, dolorosa a la palpación, no eritematosa, sin otros signos inflamatorios.

Entre sus antecedentes personales y familiares no hay datos destacables, salvo “infecciones óseas” en el abuelo, que requirieron intervenciones quirúrgicas.

Su pediatra decide derivarla a Urgencias para realización de una radiografía y/o ecografía con analítica sanguínea para estudio de reactantes de fase aguda.

Como pruebas de imagen en Urgencias se realiza una radiografía anteroposterior de la clavícula derecha, donde se observa un área de hipodensidad en el extremo proximal de la misma. Igualmente, se realiza una radiografía anteroposterior de caderas, donde destaca un área radioluciente en cuello femoral derecho, de morfología redondeada y densidad heterogénea. Además, se realiza una ecografía de partes blandas para ver la articulación acromioclavicular en la que se observa engrosamiento de la sinovial y aumento de la vascularización, compatible con condritis. Se decide su ingreso hospitalario para administrar antibioterapia empírica.

Como primer escalón, se realiza una analítica de sangre con hemograma, bioquímica y reactantes de fase aguda. Se completa la analítica, una vez ingresada, con velocidad de sedimentación globular (VSG), lactato deshidrogenasa (LDH), anticuerpos antinucleares (ANA), factor reumatoide, perfil tiroideo y hepático, serología para *Coxiella*, parvovirus, *Bartonella*, *Rochalimaea* y *Brucella*, coagulación, hemocultivo y prueba de la tuberculina. Los resultados analíticos fueron normales, salvo una proteína C reactiva (PCR) al ingreso de 10 mg/l y una VSG de 35 mm.

Además, se completó el estudio con una tomografía computarizada (TC) de clavícula donde se observó una disminución de la densidad ósea a dicho nivel, con lesión lítica y masa de partes blandas mal definida. Como despistaje de lesiones a otro nivel, se realizó una gammagrafía ósea, en la que se observó captación del radiotrazador, además de en la clavícula, a nivel de la cabeza femoral derecha. Dicho resultado era compatible con un proceso inflamatorio. Finalmente fue necesaria la realización de una biopsia de la lesión ósea, estudiando en la misma la reacción en cadena de la polimerasa a micobacterias, *Coxiella* y *Bartonella*, con resultado negativo. El estudio anatómo-patológico de la misma confirmó la presencia de tejido óseo y partes blandas con inflamación crónica reagudizada.

A su ingreso, ante la sospecha de osteomielitis, se inició antibioterapia intravenosa con cefotaxima y cloxacilina, completando 14 días, y tratamiento antiinflamatorio con AINE. El dolor en el muslo derecho se fue incrementando, presentando marcha con cojera, flexo de rodilla, y cadera en rotación interna.

Progresivamente el dolor fue mejorando en ambas localizaciones, con desaparición de la cojera, y evolución favorable de la lesión clavicular, dándose de alta con diagnóstico de osteomielitis crónica multifocal recurrente (OMCR), y aconsejando su seguimiento en consulta de Reumatología Infantil.

A los 2 meses del alta, acude de nuevo a su pediatra por dolor en la región tibial derecha, que cede con tratamiento antiinflamatorio. Dos meses más tarde presenta un nuevo brote en el codo izquierdo; se realiza una resonancia magnética (RM) del mismo, donde se observa un edema medular óseo, así como un discreto aumento del líquido sinovial articular. Al mes de dicho episodio se encuentra asintomática a nivel del codo, pero presenta dolor e impotencia funcional en la rodilla derecha, que requiere pauta de tratamiento con prednisona y AINES. A los 4 meses, presenta un nuevo brote a nivel de la muñeca derecha y molestias abdominales tipo cólico, que ceden con tratamiento antiinflamatorio. Desde hace 6 meses se encuentra asintomática.

## DISCUSIÓN

La OMCR es una inflamación ósea aséptica, no infecciosa, en la que todos los cultivos son negativos. Se caracteriza por una afectación multifocal, que cursa en brotes y puede ser simétrica.

La **prevalencia** es mucho mayor en el sexo femenino, y la edad de inicio se encuentra en torno a los 8 años. Se ha visto una asociación con antecedentes familiares de intestino irritable, así como enfermedades autoinmunes o autoinflamatorias<sup>1</sup>.

Suele afectar a las metáfisis de los huesos largos: los más prevalentes son el fémur, la tibia, la columna, la pelvis, las clavículas y el astrágalo<sup>2</sup>.

En cuanto a la **clínica** de la OMCR, en la **Tabla 1** se presentan los síntomas más frecuentes<sup>3</sup>.

Las manifestaciones sistémicas como fiebre, malestar y pérdida de peso son poco frecuentes, los pacientes no suelen presentar elevación de los reactantes de fase aguda, aunque sí es característico que observemos una elevación de la VSG.

En ocasiones, dicha enfermedad se asocia a trastornos inflamatorios de la piel como psoriasis vulgar, pustulosis palmoplantar, acné, piodermia gangrenosa y, raramente, síndrome de Sweet, así como a hipofosfatasa, o a trastornos intestinales, tales como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa<sup>4</sup>. Es importante conocer tres asociaciones sindrómicas en las que se puede presentar:

- SAPHO: consiste en la asociación de sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y OMCR.
- Majeed: en la que existe una mutación del gen *LPIN2*, y se asocia dermatosis neutrofílica, anemia, fiebre, artralgias y OMCR.
- DIRA: consiste en el déficit del antagonista del receptor de la interleucina 1 (IL-1), y se produce distrés respiratorio, exantema pustuloso, lesiones orales, inflamación articular en interfalángicas, tobillos o muñecas y OMCR. Un signo descrito que es muy sugestivo de esta enfermedad es la bilateralidad o simetría de los focos. Es una de las formas más graves, con inicio en la etapa neonatal, su diagnóstico es clínico, confirmándose por estudio genético. El tratamiento es con anakinra, que es un antagonista del receptor de la IL-1.

La **etiopatogenia** de la enfermedad no está aclarada. Se excluye el origen infeccioso, ya que todos los cultivos son negativos. Se sospecha un componente genético en la susceptibilidad a dicha enfermedad. La desregulación inmunitaria, concretamente de la actividad de la ruta IL-10 y también de la IL-1 puede tener una función importante en la etiología de la enfermedad<sup>5</sup>.

Tabla 1. **Clínica de la OMCR**

Dolor con empeoramiento nocturno
Tumefacción
Limitación e impotencia funcional
Evolución recurrente e insidiosa
Periodo intercrisis asintomático
Asociación o no a síntomas generales

Fuente: Ariza AB, Núñez E, Galindo R, Núñez Caro L, Díaz-Cordobés G, Urda A. Osteomielitis multifocal recurrente en niños: experiencia de un centro de tercer nivel. Reumatol Clin. 2017 [en prensa].

El **diagnóstico** es principalmente de exclusión, basado en la combinación de exámenes clínicos, radiológicos e histológicos (Tablas 2 y 3). La prueba de elección es la RM, en la que se observa edema óseo inicial, generalmente seguido de lesiones óseas osteolíticas o escleróticas y después hiperostósicas, así como una reacción perióstica y de los tejidos blandos. En cuanto a las **biopsias** de las lesiones óseas, por lo general no arrojan resultados concluyentes, los hallazgos iniciales suelen ser osteolisis asociada a un infiltrado de neutrófilos y células gigantes. En etapas tardías se puede observar esclerosis e hiperostosis<sup>6</sup>.

En cuanto a los **datos analíticos**, puede existir leucocitosis moderada, elevación más marcada de la VSG y más discreta de la PCR y del fibrinógeno, los cuales son normales en un 30% de los pacientes. Puede haber elevación del factor de necrosis tumoral TNF- $\alpha$  o de la interleucina 6 (IL-6).

El **diagnóstico diferencial** debemos realizarlo principalmente con los traumatismos con fractura asociada, por ser la patología ósea más frecuente en la infancia. En este caso la descartamos porque no existía antecedente de traumatismo previo, no presentaba signos inflamatorios externos y la radiografía descartó existencia de fractura. Otra entidad que tener en cuenta es la displasia cleidocraneal, que se trata de enfermedad con herencia autosómica dominante, pero también pudimos descartarla porque suele ser bilateral y se asocia a fracturas óseas a otros

niveles. Además, no debemos olvidar incluir en el diagnóstico diferencial las lesiones tumorales, como el sarcoma de Ewing, el granuloma eosinófilo, el quiste óseo aneurismático, el neuroblastoma, el rhabdomyosarcoma, la leucemia y el linfoma, que quedaron descartadas por la biopsia. Por otro lado, también tendremos en cuenta la posibilidad de estar ante una osteomielitis bacteriana aguda o subaguda, que se pudo descartar por la localización inusual como es la clavícula, la ausencia de síntomas generales, así como los cultivos negativos y normalidad de los reactantes de fase aguda. Finalmente, también debemos descartar la artritis idiopática juvenil, la hipofosfatasa o la histiocitosis de las células de Langerhans<sup>4</sup>.

En cuanto al **tratamiento**, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son el tratamiento de elección, con una tasa de éxito de hasta el 80%. Sin embargo, también se ha visto que algunas lesiones pueden sanar de manera espontánea.

De igual modo, ante la sospecha de osteomielitis, se inicia tratamiento antibiótico a la espera de cultivos.

El AINE más empleado es el naproxeno (15 mg/kg/día, dos veces al día), seguido del ibuprofeno (5-10 mg/kg/día).

Si tras un mes no hay mejoría o se producen dos recaídas, se inicia tratamiento con corticoides orales: prednisona (1-2 mg/kg/día durante 14 días, seguido de una reducción de dosis escalonada).

Tabla 2. **Criterios diagnósticos de Handrick et al.**<sup>3</sup>

<b>Hallazgos de síntomas clínicos</b>	Buen estado general Afebril o fiebre leve Hallazgos de inflamación local Algunas veces multifocal Algunas veces con afectación de la piel
<b>Hallazgos de laboratorio</b>	Incremento de la velocidad de sedimentación globular Hemograma normal Proteína C reactiva negativa la mayoría de las veces Factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, HLA B27 la mayoría de las veces indetectable Sin evidencia de agentes infecciosos Histología: inflamación no específica (inicialmente neutrofílica, posteriormente linfomonocítica)
<b>Imagen</b>	Radiografía: inicialmente osteolisis, posteriormente esclerosis (principalmente en la metáfisis de los huesos largos) Gammagrafía: claro incremento focal de la actividad en las articulaciones implicadas Resonancia magnética: cambios dependiendo del grado de actividad inflamatoria

Tabla 3. **Criterios de Jansson et al. para establecer el diagnóstico de OMCR**

Criterios mayores	Criterios menores
Biopsia	> 6 meses de evolución
Lesiones multifocales	Asociación a otras enfermedades autoinmunes
Pustulosis palmoplantar	Hiperostosis
Lesiones líticas o escleróticas en radiografías	Hemograma sin alteraciones y buen estado general
	Familiares de primer-segundo grado con enfermedades autoinmunes u OMCR

El diagnóstico se establece con dos criterios mayores o uno mayor y tres menores.

Fuente: Ariza AB, Núñez E, Galindo R, Núñez Caro L, Díaz-Cordobés G, Urda A. Osteomielitis multifocal recurrente en niños: experiencia de un centro de tercer nivel. Reumatol Clin. 2017 [en prensa].

Si no se obtiene respuesta con corticoides, o existe mala evolución, se pasa al siguiente escalón terapéutico, con bifosfonatos (pamidronato). Es importante determinar la función hepática y renal y los niveles de vitamina D, previos al tratamiento y posterior a este, así como realizar profilaxis con calcio y vitamina D. Entre los efectos adversos se encuentran mialgias y fiebre, dolor óseo, hipocalcemia, hipofosforemia, vómitos, diarrea, conjuntivitis y citopenias reversibles. Con pamidronato se ha comunicado la resolución de la inflamación ósea en aproximadamente 6 meses. No se han estudiado adecuadamente los efectos adversos por el uso crónico.

Si aun así no obtenemos respuesta, o existe una enfermedad autoinflamatoria o autoinmune asociada, nos plantearemos tratamiento con fármacos biológicos, como el adalimumab a 24 mg/m<sup>2</sup> y metotrexato 10-15 mg/m<sup>2</sup>/semana<sup>5</sup>.

El **pronóstico** de la OCMR se caracteriza por la alternancia de periodos de remisión y recaídas, pero generalmente tiene una evolución "benigna" y con el tiempo puede resolverse. En el 73% de los casos se resuelve completamente sin secuelas ni nuevos brotes, con una duración media de la enfermedad de 5 años<sup>6</sup>. Como complicaciones, puede producirse la fusión de la fisis con cese del crecimiento, artrosis degenerativa, deformidad ósea y fracturas patológicas, sobre todo a nivel vertebral. En algunos casos pueden producirse deformaciones óseas que provoquen discapacidades a largo plazo (como vértebra plana, hiperostosis o síndrome de dolor crónico).

## CONCLUSIONES

- Es importante conocer dicha enfermedad para poder sospecharla ante un dolor óseo recurrente, motivo de consulta frecuente en Pediatría.

- El diagnóstico se realizará mediante RM ósea, y en algunas ocasiones es necesario realizar un estudio anatómopatológico.
- Debemos conocer las asociaciones que existen con otros síndromes como la enfermedad inflamatoria intestinal o trastornos inflamatorios de la piel, para poder sospecharlas en pacientes diagnosticados de OCMR.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pardo S, Contreras J, Ballestín J, Rometsch S, Ferrer P, Adell A, et al. Osteomielitis crónica multifocal recurrente. *Acta Pediátrica Esp.* 2014;72:e163-e170.
2. Girschick HJ, Raab P, Surbaum S, Trusen A, Kirschner S, Schneider P, et al. Chronic non-bacterial osteomyelitis in children. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64:279-85.
3. Regueras Santos L, Ledesma Benítez I, Ferrero de la Mano LJ, del Río González E, Fernández Castaño MT. Caso clínico Osteomielitis crónica multifocal recurrente (OCMR). Experiencia en nuestro Servicio. *Bol Pediatr.* 2007; 47:136-41.
4. Gálvez Aguilar MI, Espino Aguilar R, Mesa Rivero ME, Díaz Flores I, González-Gaggero Prieto-Carreño N, Garrido Lombardo I. Tumoración clavicular de aparición súbita, importancia de la imagen en el diagnóstico diferencial. *Vox Paediatrica.* 2015;22:39-42.
5. Ramírez Rojas AC. Osteomielitis multifocal crónica recurrente. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica.* 2015;72:465-9.
6. Guillén Martín S, Belda Hofhein S, Rojo Conejo P, Losada Pinedo B, Ramos Amador JT, Clemente Pollan J, et al. Osteomielitis crónica multifocal recurrente. *Anal Pediatría (Barc).* 2005;62:573-8.