

## ORTOPEDIA

OSTEOMIELITIS MULTIFOCAL  
CRÓNICA RECURRENTE

Ana Carolina Ramírez Rojas\*

## SUMMARY

Chronic recurrent multifocal osteomyelitis is an autoinflammatory disease of possible genetic origin that presents at childhood. It's an exclusion disease given that the existing diagnostic methods are not conclusive; there are diagnostic criteria nevertheless is necessary a long period of time for stablishing the diagnosis. The treatment is not standardized; with just small retrospective case studies. The purpose of this review is making an actualization of the pre-existing knowledge of the disease in order to create the basis for future epidemiologic

studies in the country.

## INTRODUCCIÓN

Por primera vez descrita en 1972 (11), la osteomielitis multifocal crónica recurrente (CRMO) es una enfermedad autoinflamatoria, con alteración del sistema inmune innato que afecta los huesos y se presenta principalmente en los niños. Los síntomas más comunes suelen ser dolor recurrente que empeora durante las noches y restricción al movimiento con o sin fiebre. Imita la osteomielitis infecciosa pero esta es estéril. Usualmente mejora con el

tratamiento antiinflamatorio (9,11) y es principalmente un diagnóstico de exclusión dado que ninguno de los hallazgos son específicos. (5) La enfermedad se caracteriza por periodos prolongados de remisión, hasta de 6 años, asociado a exacerbaciones autolimitadas. Las secuelas no suelen ser frecuentes pero se describe que si hay afección vertebral puede presentar fracturas por compresión y colapso vertebral, si afecta platos de crecimiento puede llevar a cierre temprano de las epífisis, asociando asimetría de los miembros e incluso

---

\* Medico General, Universidad de Costa Rica.

fracturas patológicas. (3)

## EPIDEMIOLOGÍA

Se estima una incidencia de 0,4 x 10 000 habitantes y una prevalencia de menos de 1/1000 000 hab. (3,11) La edad promedio de presentación son los 10 años y es más frecuente en las mujeres (3,5). La existencia de un componente genético se basa en que el 50% de los pacientes tienen familiares de 1º-2º que asocian enfermedades crónicas inflamatorias (9). El promedio de lesiones en pacientes reportados en la literatura ronda las 3-5 lesiones. Los tres lugares más frecuentes son: Fémur, Tibia y Pelvis en orden descendente, evidenciándose un compromiso frecuente de los huesos largos, predominantemente a nivel metafisial. En el estudio de imágenes se reportan tanto lesiones líticas como escleróticas, asociado en 100% de los casos a edema de la médula ósea. Un signo descrito como altamente específico para CRMO es la bilateralidad, sincronización y la naturaleza simétrica de las lesiones (5).

## FISIOPATOLOGÍA

Son múltiples los estudios genéticos realizados: primero se describe una susceptibilidad en el cromosoma 18, asociado a un

polimorfismo del promotor de la IL-10 principalmente en los alelos 1082 G/G y el haplotipo GCC. Aunque se pensaría que dada la alteración descrita, habría una hiperproducción de IL-10, los monocitos no presentan este comportamiento; al contrario, existe una mala regulación de la respuesta inflamatoria inclinando la balanza a la respuesta pro-inflamatoria.(9) Recientemente se ha descrito que los monocitos de pacientes con CRMO tienen expresión disminuida de IL-10 en respuesta al estímulo de receptores TLR (receptores toll-like) 4. Este controla la inflamación en múltiples niveles reduciendo la presentación de antígenos a las células presentadoras y limitando la respuesta pro-inflamatoria; por lo que expresión reducida puede generar inflamación crónica y desordenes autoinflamatorios. Esto es explicado a través de alteraciones en mecanismos epigenéticos reguladores de la expresión génica, principalmente modificaciones postranscripcionales de histonas llevadas a cabo por diferentes enzimas. Una de estas modificaciones es la fosforilación de H3S10 (histona H3 serina 10) esencial para la activación de IL-10 en monocitos y macrófagos. La fosforilación de esta histona es llevada a cabo por ERK 1-2 (kinasa reguladora de señales extracelulares), dado que cuando

se da la presentación de antígenos por TLR4 esta estimula MAP kinasas que a su vez activan las ERK. En pacientes con CRMO se encuentran niveles reducidos de ERK 1-2 mientras que los niveles de MAP no se encuentran afectados. Además pacientes que recibieron inhibidores de ERK presentaron un fenotipo similar a los de CRMO. (7) Modelos murinos describen dos alteraciones genéticas con manifestaciones similares a la CRMO, ambas con mutaciones missense en el gen de la prolina-serina-treonina fosfatasa que interactúa con la proteína 2 (PSTPIP2)(9,6). Este gen se localiza en el cromosoma 18q12 que ha sido estudiado en varios pacientes con CRMO, en los que se han identificado algún tipo de alteración. En cuanto a la osteoclastogenesis se ha visto que el CSF-1 (Factor Estimulador de Colonias 1) y el CSF-1 receptor (CSF-1R) ambos involucrados en la producción de osteoclastos generan fosforilación de PSTPIP2 el cual está involucrado en un mecanismo de retrocontrol negativo que todavía no se ha dilucidado, ya que ante deficiencia del gen se encuentran niveles elevados de CSF-1. Además se ha visto que PSTPIP2 tiene características antiinflamatorias sin embargo su papel en la respuesta innata todavía no es muy claro (2).

## DIAGNÓSTICO

No existen pruebas claras para el diagnóstico de la patología, existen criterios y algunas alteraciones en exámenes de laboratorio sin embargo estas no son específicas, y por lo contrario tiende a dejarse la CRMO como un diagnóstico de exclusión. Puede existir leucocitosis moderada, elevación de la velocidad de eritrosedimentación, de la proteína C-reactiva y del fibrinógeno, las cuales son normales en un 30% de los pacientes. Puede haber elevación del Factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$  o de la Interleuquina 6 (IL-6) (3)

que es la herramienta de primera línea utilizada en el abordaje del dolor en los niños. Se describen lesiones líticas cercanas a los platos de crecimiento en los huesos largos, y recuperación con esclerosis intensa. Los primeros cambios se observan en las metáfisis donde la lesión lítica presenta un delgado anillo de esclerosis, sin secuestro óseo o elevación perióstica. Las áreas de destrucción pueden sanar con esclerosis, remodelamiento que puede durar hasta 2 años. (3) Sin embargo las manifestaciones radiológicas suelen ser muy variadas. (6) Las lesiones vertebrales usualmente no tienden a cruzar los espacios

diagnósticos y no se recomienda la extracción de toda la lesión. Los hallazgos iniciales suelen ser: osteolisis asociado a un infiltrado de neutrófilos y células gigantes. En etapas tardías se puede observar esclerosis e hiperostosis. (3) Lesiones agudas, subagudas y crónicas pueden coexistir en el mismo paciente

## TRATAMIENTO

**AINES:** Entre las opciones terapéuticas son los de primera elección. La efectividad disminuye con la cantidad de lesiones que presente el paciente y la respuesta varía entre pacientes. Se ha descrito además que algunas lesiones pueden sanar de manera espontánea por lo que se desconoce el alcance terapéutico de estos medicamentos. (3) Se describe una respuesta de hasta el 80%. (6) Los pacientes pueden tener diferentes grados de respuesta, por lo que se debe probar hasta 3 medicamentos antes de recurrir a otra opción terapéutica. Si los pacientes presentan artritis o tienen lesiones que involucran las vértebras es mejor considerar otras opciones de medicamentos como de primera línea. (3) El medicamento más estudiado es el Naproxeno (15mg/kg/día 2 veces al día), en un esquema donde los primeros 14 días se asocia a Prednisona (2mg/kg/día por 7

Tabla 1.

Criterios de Jansson y colaboradores para establecer el diagnóstico de CRMO

CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
1. Biopsia 2. Lesiones Multifocales 3. Pustulosis palmo-Plantar 4. Lesiones líticas o escleróticas en radiografías	1. >6 meses de evolución 2. Asociación a otras enfermedades autoinmunes 3. Hiperostosis 4. Hemograma sin alteraciones y buen estado general 5. PCR y VES elevación leve a moderada 6. Familiares de 1°-2° con enfermedades autoinmunes o CRMO

\*El diagnóstico se establece con 2 criterios mayores o 1 mayor y 3 menores

**Imágenes:** Últimamente se describe la utilidad de la resonancia magnética de cuerpo entero en el diagnóstico de la patología asintomática. Sin embargo la descripción de las lesiones a nivel radiográfico continúa siendo de vital importancia ya

intervertebrales pero si pueden progresar hasta presentar un colapso del cuerpo vertebral. Cuando es de cuerpo entero o completo, la RMI es el estudio que presenta mayor sensibilidad. (3) **Histología:** La biopsia se realiza únicamente con fines

días, seguido de una reducción de dosis escalonada) y luego se continua por 12 meses; con una respuesta del 43% a los 6 meses. (6) Y en menor grado se reporta el uso de Indometacina, con mejoría radiográfica a los 6 meses. (9)

**Bifosfonatos:** Potentes inhibidores de la resorción osteoclástica. No existe un esquema de dosificación claro, en la mayoría de los estudios se ha utilizado el mismo esquema que para osteogenesis imperfecta (Pamidronato IV 0,5mg/kg para la primera dosis y 1 mg/kg en los 3 días subsecuentes). Con Pamidronato específicamente se reporta resolución de la inflamación ósea en aproximadamente 6 meses. Entre los efectos adversos reportados se encuentran mialgias y fiebre principalmente con la primera dosis de infusión. En pacientes con lesiones vertebrales se recomienda iniciar con estos medicamentos ya que se ha reportado remodelación ósea en estas lesiones. (3) La dosificación más frecuente es cada 1-3 meses hasta que exista resolución radiológica. No se han estudiado adecuadamente los efectos adversos por el uso crónico. (6)

**Inhibidores de TNF:** La respuesta a este medicamento es variada: 65% con mejoría clínica y 35% sin mejoría. Muchos de los que fallan con el medicamento tienen respuesta al Pamidronato y viceversa. (6). Este medicamento

se considera apropiado en pacientes con marcada inflamación. (3) Existen otros medicamentos menos estudiados como los esteroides, metrotexate (4), sulfasalazina, colchicina (10).

## CONCLUSIONES

- La CRMO es una enfermedad de exclusión con alteraciones no patognomónicas y criterios que requieren un periodo prolongado de tiempo, por lo que el subdiagnóstico puede ser frecuente.
- No existe un esquema de tratamiento establecido, ya que solamente se cuenta con reportes de casos que relatan sus experiencias con los diferentes medicamentos, lo que vuelve el manejo un tanto empírico.

## RESUMEN

La osteomielitis multifocal crónica recurrente es una enfermedad autoinflamatoria y posible origen genético, de presentación en la niñez. Se trata de una enfermedad de exclusión dado que los métodos diagnósticos existentes no son determinantes, existen criterios para el diagnóstico sin embargo estos exigen un tiempo prolongado para establecerlo. El tratamiento no se encuentra estandarizado, y solamente se cuenta con reportes de casos.

El propósito de esta revisión es actualizar los conocimientos existentes con respecto a esta enfermedad para que en un futuro sean utilizados como base en estudios epidemiológicos en el país.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Abril JC, Ramirez A. Successful treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with indomethacin: a preliminary report of five cases. *J Pediatr Orthop*. 2007 Jul-Aug;27(5):587-91.
2. Chitu V, Nacu V, Charles J, Henne W, McMahon H, Nandi S, Ketchum H, Harris R, Nakamura M, Blood E. PSTPIP2 deficiency in mice causes osteopenia and increased differentiation of multipotent myeloid precursors into osteoclasts. 2012 October 11; 120(15): 3126-3135. Prepublished online 2012 August 24
3. Costa-Reis P, Sullivan KE. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Clin Immunol*. 2013 Aug;33(6):1043-56.
4. Eisenstein EM, Syverson GD, Vora SS, Williams CB. Combination therapy with methotrexate and etanercept for refractory chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Rheumatol*. 2011 Apr;38(4):782-3
5. Falip C, Alison M, Boutry N, Job-Deslandre C, Cotten A, Azoulay R, Adamsbaum C. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO): a longitudinal case series review. *Pediatr Radiol*. 2013 Mar;43(3):355-75
6. Ferguson PJ, Sandu M. Current understanding of the pathogenesis and management of chronic recurrent multifocal osteomyelitis.

- CurrRheumatol Rep. 2012 Apr;14(2):130-41
7. Hofmann SR, Morbach H, Schwarz T, Rösen-Wolff A, Girschick HJ, Hedrich CM. Attenuated TLR4/MAPK signaling in monocytes from patients with CRMO results in impaired IL-10 expression. ClinImmunol. 2012 Oct;145(1):69-76
  8. Jibri Z, Sah M, Mansour R. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis mimicking osteoid osteoma. JBR-BTR. 2012 Jul-Aug;95(4):263-6
  9. Sharma M, Ferguson PJ. Autoinflammatory bone disorders: update on immunologic abnormalities and clues about possible triggers. CurrOpinRheumatol. 2013 Sep;25(5):658-64.
  10. Shimizu M, Tone Y, Toga A, Yokoyama T, Wada T, Toma T, Yachie A. Colchicine-responsive chronic recurrent multifocal osteomyelitis with MEFV mutations: a variant of familial Mediterranean fever? Rheumatology (Oxford). 2010Nov;49(11):2221-3
  11. von Kalle T, Heim N, Hospach T, Langendörfer M, Winkler P, Stuber T. Typical patterns of bone involvement in whole-body MRI of patients with chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). Rofo. 2013 Jul;185(7):655-61.