



Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

## Osteomielitis multifocal recurrente en niños: experiencia de un centro de tercer nivel

Ana Belén Ariza Jiménez<sup>a,\*</sup>, Esmeralda Núñez Cuadros<sup>b</sup>, Rocío Galindo Zavala<sup>b</sup>, Leticia Núñez Caro<sup>a</sup>, Gisela Díaz-Cordobés Rego<sup>c</sup> y Antonio Urda Cardona<sup>a</sup>

<sup>a</sup> UGC Pediatría, Hospital Materno-Infantil de Málaga, Málaga, España

<sup>b</sup> Unidad de Reumatología Pediátrica, Hospital Materno-Infantil de Málaga, Málaga, España

<sup>c</sup> UGC Reumatología, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 21 de diciembre de 2016

Aceptado el 6 de abril de 2017

On-line el 19 de mayo de 2017

#### Palabras clave:

Osteítis no bacteriana

Osteomielitis multifocal crónica recurrente

Niños

Pamidronato

Tratamiento antifactor de necrosis tumoral alfa

### R E S U M E N

**Introducción:** La osteomielitis multifocal crónica recurrente es una inflamación ósea aséptica poco frecuente en pediatría cuyo abordaje y tratamiento no está estandarizado.

**Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo de menores de 14 años a quienes se diagnosticó osteomielitis crónica no bacteriana (OCNB) en un hospital de tercer nivel. Se incluyeron los pacientes diagnosticados en los últimos 6 años (2010-2015), y que cumplían los criterios de Jansson. Se analizaron las características clínicas y radiológicas, y su evolución tras las diferentes opciones terapéuticas.

**Resultados:** Se analizaron 12 casos, con 11 años de media ( $\pm 1,6$  desviaciones estándar [DE]), y predominio femenino (10:2). La media de focos fue de 3,5 ( $\pm 2,2$  DE). Las localizaciones más frecuentes fueron: tobillo (58%), clavícula (50%), esternón (33%) y cadera (25%). La media de tiempo de evolución fue de 10,5 meses ( $\pm 10,3$  DE) y la mediana hasta el diagnóstico de 2,38 meses (0,17-16). En el 33% se detectaron focos asintomáticos con gammagrafía ósea y en el 50% lesiones líticas con resonancia. Se realizó biopsia en el 60%; 2/12 (16%) asociaron patología inflamatoria y 1/12 (8,3%) desarrolló linfoma posteriormente. El 58% recibieron tratamiento antibiótico con escasa respuesta, el 100% antiinflamatorios, y el 50% corticoides sistémicos. El 41,6% requirieron metotrexato o pamidronato, y el 16% anti-TNF $\alpha$ . La media de tiempo de tratamiento fue de 14,8 meses ( $\pm 12,4$  DE), presentando recurrencias el 66%. Actualmente el 83% se encuentran en remisión clínica sin tratamiento.

**Conclusiones:** En OCNB refractarias a antiinflamatorios, el pamidronato intravenoso podría constituir una alternativa terapéutica en niños. Los fármacos anti-TNF $\alpha$  podrían considerarse en pacientes con fracaso a pamidronato, o aquellos que asocien entidades autoinmunes.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

### Recurrent multifocal osteomyelitis in children: Experience in a tertiary care center

#### A B S T R A C T

**Introduction:** Chronic recurrent multifocal osteomyelitis is a rare aseptic bone inflammation that affects pediatric patients. Its management and treatment have not yet been standardized.

**Methods:** Retrospective, descriptive study of patients under 14 years of age diagnosed with chronic nonbacterial osteomyelitis (CNBO) in a tertiary hospital. We included patients diagnosed over the last 6 years (2010-2015) who met the Jansson criteria. The clinical and radiological characteristics of CNBO were analyzed, as was the outcome after different therapeutic options.

#### Keywords:

Nonbacterial osteomyelitis

Chronic recurrent multifocal osteomyelitis

Children

Pamidronate

Tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitor therapy

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: micodemas@hotmail.com (A.B. Ariza Jiménez).

**Results:** We report 12 patients, with a mean age of 11 years ( $\pm 1.6$  standard deviation [SD]) and female predominance (10:2). The mean number of foci was 3.5 ( $\pm 2.2$  SD). The most common locations were ankle (58%), clavicle (50%), sternum (33%) and hip (25%). The mean disease duration was 10.5 months ( $\pm 10.3$  SD), and the median time to diagnosis was 2.38 months (range 0.17–16). Bone scintigraphy detected asymptomatic foci in 33% and we detected lytic lesions in 50% through magnetic resonance imaging. Biopsy was performed in 60%; 2/12 (16%) were associated with inflammatory disease and 1/12 (8.3%) later developed lymphoma. In all, 58% received antibiotic therapy with little response, 100% anti-inflammatory agents, 50% systemic corticosteroids, 41.6% methotrexate/pamidronate and 16% anti-tumor necrosis factor (TNF)  $\alpha$ . The mean duration of treatment was 14.8 months ( $\pm 12.4$  SD) and 66% had recurrences. Currently, 83% are in clinical remission without treatment.

**Conclusions:** When CNBO is refractory to treatment with anti-inflammatory drugs, intravenous pamidronate can be an alternative. Anti-TNF drugs can be considered in patients who fail with pamidronate, as can agents associated with other autoimmune conditions.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

## Introducción y objetivos

La osteomielitis crónica no bacteriana (OCNB) es una patología caracterizada por la existencia de inflamación ósea aséptica. Existen diferentes tipos, constituyendo la osteítis multifocal crónica recurrente (OCMR) su forma más grave<sup>1-3</sup>.

La OCMR se considera hoy en día una enfermedad autoinflamatoria poligénica. Se caracteriza por la presencia de varios focos inflamatorios óseos (o uno asociado a acné conglobata) que persisten durante más de 6 meses, alternando durante su evolución exacerbaciones y periodos de remisión<sup>1,3,4</sup>.

Su síntoma fundamental es el dolor, habitualmente de ritmo inflamatorio, que puede llegar a ser muy invalidante. También puede asociar síntomas generales como febrícula o astenia. Aunque se puede presentar en forma de foco único, es más frecuente la presentación multifocal y simétrica en la mayor parte de los casos<sup>1,5-8</sup>, afectando generalmente a niñas con una media de edad de 8 años<sup>1,4</sup>. Su localización más típica es la metáfisis de huesos largos, siendo los más frecuentemente afectados el fémur, la tibia, las vértebras, los huesos pélvicos y la clavícula, con una media de 4 focos<sup>1,2,5,6,9</sup>.

Se trata de un diagnóstico de exclusión, especialmente en las formas con foco único, siendo necesario descartar patología tumoral e infecciosa bacteriana<sup>3</sup>. Para esto puede ser necesario recurrir a la biopsia ósea, aunque a fecha de hoy no se encuentran bien definidas sus indicaciones. No obstante, se puede asociar a enfermedades autoinmunes como la enfermedad inflamatoria intestinal, o formar parte de cuadros sindrómicos como el síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis)<sup>4,10</sup>.

Para su tratamiento pueden usarse antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticoides sistémicos, bifosfonatos y fármacos biológicos, no estando bien definida la pauta o protocolo para su empleo<sup>11-13</sup>.

En general, es una enfermedad poco conocida debido a su descripción reciente<sup>8,10</sup> y, por tanto, infradiagnosticada. De ahí la importancia de conocer sus características clínicas y los hallazgos

de las pruebas complementarias para conseguir un diagnóstico precoz. Por otra parte, no existe un protocolo o consenso de diagnóstico y tratamiento estandarizado a nivel internacional que facilite el abordaje de esta patología.

Por todo ello, el principal objetivo de nuestro estudio fue analizar las características clínicas, diagnóstico-terapéuticas y evolutivas de los pacientes con esta patología en seguimiento en nuestro centro.

## Métodos

Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes menores de 14 años a quienes se diagnosticó OCNB entre 2010 y 2015 en un hospital de tercer nivel.

Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de OCMR según los criterios de Jansson (tabla 1), excluyendo de la muestra todos aquellos que no los cumplieran.

Se consideró remisión a la ausencia de actividad durante más de 6 meses, y enfermedad bien controlada a la ausencia de síntomas y recaídas.

Se consideró recaída a la reaparición de los síntomas tras un periodo de ausencia de los mismos mayor de un mes.

En nuestro centro, desde el año 2010, en todos aquellos pacientes de planta de hospitalización o consulta de reumatología pediátrica con criterios compatibles con OCNB se estableció un protocolo de actuación consistente en: cribado inicial con reactantes de fase aguda, serologías<sup>14</sup>, mantoux y radiografía simple de la zona dolorosa<sup>2,3,6-8,15</sup>. Una vez establecida la sospecha clínica, en todos los casos se realizó gammagrafía ósea con Tc99 para determinar el número de focos inflamatorios. Además, se empleó la resonancia magnética para definir el tipo de lesiones detectadas, como recomienda la literatura<sup>8,16</sup>. Posteriormente, tras reunión con el comité multidisciplinar, se discutió la necesidad de biopsia ósea. En cuanto al tratamiento, se empleó AINE, corticoides sistémicos, metotrexato, pamidronato y anti-TNF de forma escalonada según las tablas 2 y 3.

**Tabla 1**

Criterios de Jansson para el diagnóstico de OCMR

Criterios mayores	Criterios menores
Lesiones óseas multifocales	Buen estado general
Lesiones osteolíticas/escleróticas en la radiografía	Tiempo de evolución mayor de 6 meses
Biopsia estéril con signos inflamatorios/fibróticos o de esclerosis	Análítica normal y VSG elevada
Psoriasis o pustulosis palmoplantar	Hiperostosis
	Asociación con enfermedad autoinmune o autoinflamatoria aparte de psoriasis y pustulosis

Confirmación diagnóstica con 2 criterios mayores, o uno mayor y 3 menores.

OCMR: osteítis multifocal crónica recurrente; VSG: velocidad de sedimentación globular.

**Tabla 2**  
Protocolo de tratamiento de los pacientes con OCMR empleado en nuestro centro

1.º AINE <sup>a</sup>	Ibuprofeno/naproxeno
2.º Corticoides sistémicos <sup>b</sup>	Prednisona oral 1-2 mg/kg/día 2 semanas con descenso progresivo posterior
3.º Pamidronato i.v. <sup>c</sup>	1 mg/kg/dosis (ver tabla 3)
4.º Fármacos biológicos <sup>d</sup>	Adalimumab 24 mg/m <sup>2</sup> /14 días s.c. y/o metotrexato 10-15 mg/m <sup>2</sup> /semana s.c./v.o. Otras opciones: infliximab, etanercept

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; OCMR: osteítis multifocal crónica recurrente.

<sup>a</sup> Se administrará durante el primer mes o mientras se completa el estudio.

<sup>b</sup> Se podrá mantener durante un mes como máximo. En caso de nuevos brotes o presencia de complicaciones se indicará el paso a pamidronato i.v. Este se mantendrá hasta la resolución de los síntomas.

<sup>c</sup> En ocasiones se podrá optar como primera opción por pamidronato sin hacer prueba terapéutica con corticoides.

<sup>d</sup> Se indicarán en caso de enfermedad refractaria a pamidronato o enfermedad autoinmune asociada.

Tras 5 años de experiencia y ante la hipótesis de que el protocolo es útil para el diagnóstico y abordaje de la enfermedad, se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas de dichos pacientes de acuerdo con la normativa estipulada por el comité de ética de nuestro centro para tal fin.

El estudio no fue revisado por un comité de ética, aunque sí se cumplieron los principios éticos para el tratamiento de los datos procedentes de la investigación biomédica con seres humanos (Ginebra 2002).

Se realizó un estudio descriptivo de las variables sexo, edad, localización y número de focos, síntomas y duración de los mismos, tiempo de evolución hasta el diagnóstico, resultados analíticos y de pruebas de imagen, hallazgos de la biopsia, tratamiento recibido y duración, así como el número de recaídas o recurrencias. Los resultados se expresaron como porcentajes en las variables cualitativas, como media y desviación estándar en aquellas variables cuantitativas que seguían una distribución normal y como mediana, rango intercuartílico o rango entre máximos y mínimos en las que no lo hacían. El ajuste a la normalidad de las variables cuantitativas se valoró mediante el test de Shapiro-Wilk. El análisis estadístico se realizó con la ayuda del paquete SPSS v22 (licencia de la Universidad de Málaga).

## Resultados

Las características de los pacientes se recogen en la tabla 4. En resumen, se diagnosticaron 12 casos, con una media de edad de 11 años ( $\pm 1,6$  DE) y relación mujer:varón de 10:2. Cabe destacar que a un 60% se les diagnosticó inicialmente osteomielitis infecciosa, replanteándose su diagnóstico por persistencia del dolor, mala evolución radiológica y analítica y/o aparición de nuevos focos de osteomielitis a pesar del tratamiento antibiótico de amplio espectro.

Aunque el 16,7% presentaron un único foco, la media del número de focos fue de 3,5 ( $\pm 2,2$  DE). Sus localizaciones más frecuentes fueron la clavícula y el tobillo (tibia, peroné y astrágalo). Todos consultaron por dolor. El 75% asociaban impotencia funcional y el 58%, fiebre. Un caso asoció acné conglobata y otro tuvo lugar en el contexto de una enfermedad inflamatoria intestinal, cuyo primer síntoma fue dolor abdominal. Entre las alteraciones analíticas destacaron únicamente elevación discreta de PCR (mediana: 18,1 mg/l; rango: 3,8-235) y VSG (media: 53,4 mm/h  $\pm 35,2$  DE) en el 72 y 63,6% de los casos, respectivamente. En todos los casos se realizó resonancia magnética, siendo el hallazgo más frecuente el edema medular y apareciendo lesiones líticas en el 50%. Se

**Tabla 3**  
Protocolo de administración de pamidronato en pacientes pediátricos con diagnóstico de OCMR empleado en nuestro centro

<p><b>Dosis</b></p> <p>1.º Ciclo:</p> <p>1.º Día: 0,5 mg/kg</p> <p>2.º Día: 1 mg/kg (máximo 60 mg)</p> <p>3.º Día: 1 mg/kg (máximo 60 mg)</p> <p>Siguientes ciclos: 2 opciones:</p> <p>1 mg/kg 1 dosis al mes</p> <p>1 mg/kg/día durante 3 días cada 3 meses</p> <p>Dosis máxima recomendada: 11,5 mg/kg/año</p> <p><b>Preparación</b></p> <p>Diluir en 250-500 ml de SSF</p> <p>Administrar en 3-4 h</p> <p>Premedicar con paracetamol (al menos la primera dosis)</p> <p><b>Efectos secundarios más frecuentes</b></p> <p>Síndrome pseudogripal y dolor óseo (se puede tratar con AINE)</p> <p>Hipocalcemia e hipofosforemia. Se indicará tratamiento con calcio si síntomas o calcio iónico &lt;1 mmol/l</p> <p>Vómitos y diarrea (procurar rehidratación)</p> <p>Conjuntivitis (aplicar lavados con suero)</p> <p>Citopenias reversibles</p> <p>Es recomendable evitar cirugía ósea tras inducción con pamidronato. Contraindicado en insuficiencia renal grave y enterocolitis</p> <p><b>Seguimiento</b></p> <p>Extraer hemograma, iones (incluyendo fósforo), índice calcio/creatinina, vitamina D, función hepática y renal basal, previas a tratamiento con pamidronato y tras 2.º y 3.º dosis.</p> <p>Si índice calcio/creatinina &gt;0,2 se debe realizar ecografía renal para descartar nefrocalcinosis</p> <p>Administrar calcio y vitamina D de mantenimiento en niños con aportes bajos de calcio, niveles disminuidos de vitamina D (con índice calcio/creatinina normal) o alteraciones de QTc</p>
--

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; OCMR: osteítis multifocal crónica recurrente; QTc: intervalo QT corregido; SSF: solución salina fisiológica.

**Tabla 4**  
Características epidemiológicas, clínicas y diagnóstico-terapéuticas de la muestra

<b>Características de los pacientes (n = 12)</b>	
Sexo (mujer), n (%)	10 (83,3)
Edad (años), media ( $\pm$ DE)	11 (1,6)
<b>Características de la enfermedad (n = 12)</b>	
Clínica, n (%)	
Dolor	12 (100,0)
Impotencia funcional	9 (75,0)
Fiebre	7 (58,3)
Localización focos (n = 37), n (%)	
Miembros inferiores	19 (51,4)
Clavícula	5 (13,5)
Costillas y/o esternón	4 (10,8)
Cadera	4 (10,8)
Columna y/o sacro	3 (8,1)
Miembros superiores	2 (5,4)
Tiempo de evolución hasta primera consulta (meses), media ( $\pm$ DE)	10,5 (10,3)
Duración de los síntomas hasta el diagnóstico (meses), mediana (RIQ)	2,38 (4,0)
<b>Resultados de pruebas complementarias (n = 12)</b>	
Analíticos	
Leucocitos, media ( $\pm$ DE)	10.736 ( $\pm$ 3.905)
PCR (mg/l), mediana (RIQ)	18,1 (48,0)
VSG (mm/h), media ( $\pm$ DE)	53,4 ( $\pm$ 35,2)
RM, n (%)	
Edema	9 (75,0)
Engrosamiento cortical	2 (16,6)
Lisis y/o disrupción cortical	2 (16,6)
Reacción perióstica	2 (16,6)
Infiltración	2 (16,6)
Biopsia (n = 8), n (%)	
Fibrosis	5 (62,5)
Inflamación	4 (50,0)
Necrosis	2 (25,0)
Sin hallazgos	1 (12,5)
<b>Tratamientos (n = 12), n (%)</b>	
Antibiótico	7 (58,0)
AINE	12 (100,0)
Corticoides	77 (58,3)
Metotrexato	1 (8,3)
Pamidronato	4 (33,3)
Anti-TNF $\alpha$	2 (16,7)

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; DE: desviación estándar; OCMR: osteítis multifocal crónica recurrente; PCR: proteína C reactiva; RIQ: rango intercuartílico; RM: resonancia magnética; TNF: factor de necrosis tumoral; VSG: velocidad de sedimentación globular.

realizó biopsia en el 60% de los pacientes, observándose en todos ellos inflamación crónica y fibrosis. Todos los pacientes recibieron AINE, precisando prednisona el 50% de ellos por persistencia de la clínica tras 4 semanas. El 33% de los pacientes requirieron un tercer escalón terapéutico (metotrexato/pamidronato) por recaídas tras la retirada de la corticoterapia. El caso asociado a enfermedad inflamatoria intestinal y el caso asociado a acné conglobata se trataron con adalimumab subcutáneo, con una excelente respuesta clínica. Hasta la fecha, no se han registrado efectos secundarios graves en nuestros pacientes.

Todos los casos con retraso diagnóstico superior a 5 meses recibieron tratamiento de mantenimiento con pamidronato o metotrexato, mientras que solo el 16% de los pacientes con diagnóstico más precoz los precisaron.

Ningún paciente ha presentado secuelas graves; solo se ha detectado un puente de fusión fisaria a nivel del tobillo derecho en un caso, sin limitación de la movilidad asociada. Actualmente solo precisan tratamiento para el control de los síntomas el 16% de los pacientes, que son aquellos que precisaron fármacos biológicos. En los que precisaron pamidronato el tratamiento pudo retirarse tras el control de los síntomas (5 meses de tratamiento de media). En el caso de metotrexato se retiró tras un año de inactividad de la enfermedad. No obstante, presentaron recurrencias el 66% de

los casos, en uno de ellos hasta en 5 ocasiones. Cabe destacar la aparición de un linfoma no Hodgkin a los 2 años del diagnóstico de OCMR, cuando la paciente se encontraba en remisión sin tratamiento.

## Discusión y conclusiones

Tal y como se registra en nuestro estudio, la osteítis no bacteriana (ONB) es una patología que se presenta en edad infantil con dolor, tumefacción, limitación e impotencia funcional y que cursa en brotes, encontrándose los pacientes asintomáticos cuando están fuera de ello. Puede asociar síntomas generales como astenia, fiebre o pérdida de peso, con una mediana de 4 crisis anuales<sup>1,5,6,9,17-19</sup>.

Hay una fuerte asociación con enfermedades autoinflamatorias y autoinmunes, en especial con la psoriasis, en los afectos y sus familiares directos, lo que sugiere una fisiopatología común y apoya la idea de un componente de susceptibilidad genética<sup>2,20,21</sup>. En nuestra muestra existen 2 casos con patología asociada, como son el acné conglobata y la enfermedad inflamatoria intestinal, ya descritas previamente en la literatura. Asimismo, puede formar parte de cuadros sindrómicos como el síndrome SAPHO, el de Majeed (dermatitis neutrofílica, anemia, fiebre, artralgias y osteítis) y el déficit del antagonista del receptor IL1 o DIRA (distrés respiratorio, pustulosis, lesiones de la mucosa oral, artritis y osteomielitis multifocal)<sup>4,10</sup>.

Uno de los puntos de mayor controversia es el método diagnóstico a seguir. En nuestro caso aplicamos los criterios diagnósticos de Jansson (tabla 1)<sup>2,4</sup> por ser más precisos, no obstante, también se describen en la literatura los de Handrick y Bristol<sup>2</sup>, y recientemente los de Roderick et al.<sup>21</sup>. En definitiva, se trata de una combinación de hallazgos clínicos, radiológicos y anatomopatológicos.

Una vez establecida la sospecha clínica, y para realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías que pueden presentar clínica similar, estarán indicadas determinadas pruebas complementarias<sup>5,14,21</sup>. En nuestra muestra hemos empleado analítica, radiografía, gammagrafía y/o resonancia<sup>15,16</sup>. La gammagrafía ósea con Tc99 es especialmente útil en esta patología, ya que existen con frecuencia focos activos no sintomáticos y esta técnica tiene una alta sensibilidad (en torno al 90%) para su detección<sup>8</sup>. No obstante, dada su escasa especificidad (en torno al 75%)<sup>8</sup>, la literatura recomienda la resonancia magnética para definir mejor las lesiones detectadas<sup>8,16</sup>. En diferentes publicaciones, se considera como alternativa la resonancia magnética corporal total, no disponible en todos los centros para los niños por su larga duración y su elevado coste<sup>16</sup>.

Además, en caso de lesiones de menos de 6 meses de evolución, unifocales, con aspecto infiltrado u osteolítico, se recomienda la realización de biopsia<sup>5,13,15</sup>. En nuestra muestra se obtuvo en 9 pacientes, debido a la corta evolución y a los hallazgos radiológicos en la mayoría de los casos.

En cuanto al manejo terapéutico, los AINE constituyen la primera línea de tratamiento. No obstante, únicamente resultan útiles para el alivio de los síntomas, sin tener efecto alguno sobre la imagen radiológica<sup>8,12,22,23</sup>. Por esto todos nuestros pacientes fueron tratados inicialmente con AINE (siendo el más utilizado el naproxeno), fundamentalmente durante el proceso diagnóstico.

Si la clínica persiste pese al tratamiento con AINE, se puede considerar el tratamiento con corticoides sistémicos durante un tiempo no superior a 4-6 semanas. Si tras este tiempo no es posible la retirada de los mismos, están indicados los bifosfonatos, en concreto el pamidronato intravenoso, que es el más utilizado por la amplia experiencia existente en pediatría con este fármaco. En los últimos años se considera la posibilidad de iniciar directamente el uso de pamidronato si los síntomas no se controlan con los AINE, ya

que este no solo provoca un alivio rápido de los síntomas, sino que puede conseguir la remisión de la enfermedad. Además, cada vez hay más datos sobre la seguridad de dicho tratamiento, siendo los efectos secundarios más frecuentes en niños el síndrome pseudo-gripal tras la primera infusión y alteraciones electrolíticas como la hipocalcemia, la hipofosforemia o la hipomagnesemia, que cursan habitualmente de forma asintomática<sup>13,16,24–27</sup>. Por último, en los casos refractarios a pamidronato, los anti-TNF podrían utilizarse como alternativa<sup>28–30</sup>. En nuestro caso se ha seguido esta pauta de tratamiento, sin registrarse efectos secundarios destacables (tablas 2 y 3).

Según la literatura, el pronóstico de estos pacientes es bueno, con una duración de la enfermedad de entre 2 y 20 años, con una media de 4,5 años, resolviéndose completamente en el 73% de los casos, sin secuelas ni nuevos brotes, en ocasiones incluso de forma espontánea<sup>1–3,6–9</sup>. En nuestra muestra hemos conseguido retirar el tratamiento en 10 pacientes (83,33%).

En raras ocasiones pueden darse complicaciones tales como fusión temprana de la fisis y cese de crecimiento, artrosis degenerativa, deformidad ósea y fracturas patológicas<sup>19</sup>, hallándose hasta el momento solo un caso de un puente óseo fisario en nuestra muestra.

Según nuestros resultados, el retraso diagnóstico y la existencia de patología asociada podrían implicar mayor necesidad de escalada terapéutica y más recurrencias. Este hecho es compatible con lo publicado en la literatura, ya que esta defiende que el diagnóstico precoz se relaciona con un curso más benigno de la enfermedad y la presencia de comorbilidad con la necesidad de un tratamiento más intensivo<sup>18,27–30</sup>. Por otro lado, Catalano et al. relacionan la enfermedad persistente con el número de focos<sup>19</sup>, hecho que no se correlaciona con nuestros hallazgos.

En conclusión, aunque el espectro de esta entidad es amplio, debemos sospecharla ante osteomielitis con evolución tórpida o con aparición de nuevos focos a pesar del tratamiento antibiótico adecuado. La biopsia debe reservarse para aquellos casos unifocales, de corta evolución o que presenten datos sugerentes de malignidad en las pruebas complementarias realizadas. Los AINE continúan siendo el tratamiento de primera línea aunque existen otras alternativas, como el pamidronato o los anti-TNF. Consideramos que a pesar del tamaño muestral, los resultados obtenidos con pamidronato en nuestra serie nos permiten concluir que es una alternativa adecuada cuando fracasan los AINE.

El retraso diagnóstico puede suponer una mayor exposición a pruebas diagnósticas y una necesidad de escalada terapéutica, de ahí la necesidad de un alto índice de sospecha.

Las recurrencias podrían estar relacionadas con el tiempo de evolución al diagnóstico y con la existencia de patología asociada. Por todo ello, sería necesario establecer protocolos diagnóstico-terapéuticos que faciliten a los profesionales el abordaje de esta patología.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**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 declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Desdoits A, Gandon-Laloum S. Chronic nonbacterial osteomyelitis in children. *Pediatr Rheumatol*. 2011;9:23.
- Guillén S, Belda S, Rojo P, Losada B, Ramos JT, Clemente J, et al. Osteomielitis crónica multifocal recurrente. *An Pediatr (Barc)*. 2005;62:573–8.
- Marrero M, Merino JM, Rodrigo J, Bartolomé MJ, Camino A, Grande C. Osteomielitis crónica multifocal recurrente. *An Pediatr (Barc)*. 2001;54:181–4.
- Jansson A, Renner ED, Ramser J, Mayer A, Haban M, Meindl A, et al. Classification of non-bacterial osteitis. *Rheumatology*. 2007;46:154–60.
- Padwa BL, Dentino K, Robson CD, Woo SB, Kurek K, Resnick CM. Pediatric chronic nonbacterial osteomyelitis of the jaw: Clinical radiographic, and histopathologic features. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016;74:2393–402.
- Wipff J, Dumitrescu MA, Lorrot M, Kettani S, Faye A, Lacassagne S, et al. Creation of a cohort of French patients with chronic recurrent multifocal osteitis: Preliminary results. *Pediatr Rheumatol*. 2011;9:34.
- Regueras 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;47:136–41.
- Barral Mena E, Freire Gómez X, Enríquez Merayo E, Casado Picón R, Bello Gutierrez P, de Inocencio Arocena J. Non-bacterial chronic osteomyelitis: Experiencia en un terciario hospital. *An Pediatr (Barc)*. 2016;85:18–25.
- Khan MA, Osborne NJ, Anaspure R, Ramanan AV. Clavicular swelling—classic presentation of chronic non-bacterial osteomyelitis. *Arch Dis Child*. 2013;98:238.
- Zimmermann P, Curtis N. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome – A challenging diagnosis not to be missed. *J Infect*. 2016;72 Suppl.:S106–14.
- Pardo S, Contreras J, Ballestín J, Rometsch S, Ferrer P, Adell A, et al. Osteomielitis crónica multifocal recurrente. *Acta Pediatr Esp*. 2014;72:e163–70.
- Ferguson J, Sandu M. Current understanding of the pathogenesis and management of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14:130–41.
- Handly B, Moore M, Creutzberg G, Groh B, Mosher T. Bisphosphonate therapy for chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Skel Radiology*. 2013;42:1777–8.
- Hofmann SR, Kubasch AS, Range U, Laass MW, Morbach H, Girschick HJ, et al. Serum biomarkers for the diagnosis and monitoring of chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Rheumatol Int*. 2016;36:769–79.
- Khanna G, Sato TS, Ferguson P. Imaging of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Radiographics*. 2009;29:1159–77.
- Fritz J, Tzaribatchev N, Claussen C, Carrino JA, Horger MS. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: Comparison of whole body MR imaging with radiography and correlation with clinical and laboratory data. *Radiology*. 2009;252:250–8.
- Roderick MR, Ramanan AV. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Adv Exp Med Biol*. 2013;764:99–107.
- Borzutzky A, Stern S, Reiff A, Zurakowski D, Steinberg EA, Dedeoglu F, et al. Pediatric chronic nonbacterial osteomyelitis. *Pediatrics*. 2012;130:e1190–7.
- 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;47:1397–9.
- Cimolai N. Chronic multifocal osteomyelitis: Is infectious causation a moot point? *J Infect Public Health*. 2011;4:157–68.
- Roderick MR, Shah R, Finn A, Ramanan A. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CMRO) – advancing the diagnosis. *Pediatr Rheumatol*. 2016;14:47.
- Dagleish S, Smith M, Renshaw P. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: Clinical outcome following two different treatment plans with long term follow-up. *Ann Paediatr Rheum*. 2013;2:95–8.
- Twilt M, Laxer RM. Clinical care of children with sterile bone inflammation. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:424–31.
- Conejo A, Núñez E, Jiménez JM, Urda AL. Pamidronato: una alternativa terapéutica en osteomielitis crónica multifocal recurrente. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75:215–7.
- Armstrong DJ, Wright SA, Coward SM, Finch MB. Bone marker response in chronic diffuse sclerosing osteomyelitis treated with intravenous ibandronate. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:976–7.
- Simm PJ, Allen RC, Zacharin MR. Bisphosphonate treatment in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Pediatr*. 2008;152:571–5.
- 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;3:733–8.
- Eleftheriou D, Gerschman T, Sebire N, Woo P, Pilkington CA, Brogan PA. Biologic therapy in refractory chronic non-bacterial osteomyelitis of childhood. *Rheumatology*. 2010;49:1505–12.
- De Souza A, Gomes E, Vasconcelos S, de Souza F, Branco AL. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: Treatment with a tumor necrosis factor-alpha inhibitor. *Turk J Rheumatol*. 2012;27:262–6.
- Ramraj R, Chun C, Marcovici P. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in Crohn's disease – Complete resolution with anti TNF $\alpha$  therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 [En prensa].