

# Tratamiento satisfactorio de la osteomielitis multifocal recurrente crónica con un inhibidor del factor alfa de necrosis tumoral

A. Deutschmann, MD<sup>a</sup>, C.J. Mache, MD<sup>a</sup>, K. Bodo, MD<sup>b</sup>, D. Zebedin, MD<sup>c</sup>, y E. Ring, MD<sup>a</sup>

Describimos un caso de una chica de 18 años de edad con osteomielitis multifocal recurrente crónica (OMRC) durante un período de 10 años. La paciente experimentaba predominantemente una inflamación recurrente muy dolorosa de las mejillas. Las diversas pautas terapéuticas instauradas, incluidos los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y esteroides, sólo habían producido una respuesta parcial o temporal.

Puesto que los inhibidores del factor alfa de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) se han aplicado satisfactoriamente en la OMRC asociada con la enfermedad de Crohn y la relacionada con el síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis), se inició tratamiento inhibidor de TNF- $\alpha$  con infliximab. A partir de entonces, a excepción de un episodio breve, no se observaron recaídas adicionales durante los 21 meses de seguimiento. El infliximab fue bien tolerado y pudo reducirse gradualmente la dosis de esteroides. La observación del caso descrito en el presente informe indica que infliximab puede ser una opción terapéutica eficaz en la OMRC.

Puesto que se desconoce la patogenia de la osteomielitis multifocal recurrente crónica (OMRC), no se dispone de un tratamiento causal. Describimos la experiencia de nuestro grupo con la inhibición del factor alfa de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) en una paciente con OMRC.

## INFORME DEL CASO

A los 8 años de edad, la niña presentó por primera vez una inflamación dolorosa recidivante de las mejillas (unilateral, alterna o simétrica). La frecuencia de estos episodios fue muy variable, y los intervalos fluctuaron entre 2 semanas y 1 año. Debido al dolor incontrolable, la movilidad de la mandíbula se redujo intermitentemente hasta su cierre. En el curso de un episodio doloroso se describió una inflamación del muslo izquierdo de la paciente. Durante los episodios, los resultados de las pruebas de laboratorio fueron normales excepto un ligero aumento de la proteína C reactiva (33 mg/l; rango normal, < 8 mg/l) y de la velocidad de sedimentación (50 mm/h). La radiografía de la mandíbula demostró una ligera alteración de la estructura ósea en el lado izquierdo y reacciones periósticas en ambas ramas mandibulares. La resonancia magnética (RM) demostró un ede-

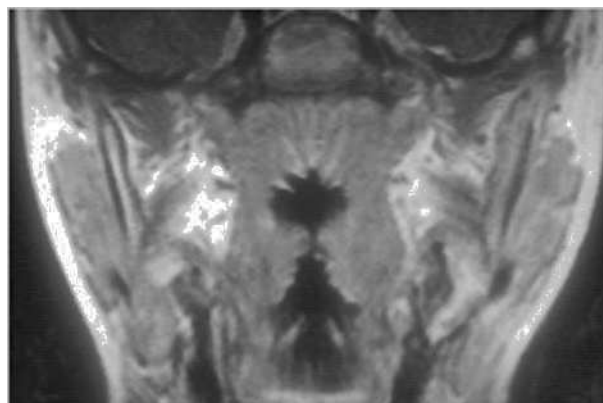


Fig. 1. Resonancia magnética coronal del cráneo (imagen ponderada en T1): edema de la médula ósea de la rama izquierda de la mandíbula, realce no homogéneo de la rama izquierda de la mandíbula y de ambos músculos maseteros.

ma de la médula ósea en la rama mandibular izquierda, al igual que un realce del contraste en los músculos maseteros (fig. 1).

A los 9 años de edad, durante un episodio agudo se le practicó una segunda RM. Los cambios en la RM habían progresado hasta un realce no homogéneo, bilateral de la esponjosa de la mandíbula y una destrucción localizada de la cortical. La tomografía computarizada (TC) confirmó la destrucción ósea y, adicionalmente, demostró cambios hipertróficos con esclerosis difusa (fig. 2). La gammagrafía ósea con <sup>99m</sup>Tc reveló un aumento de la captación en las áreas afectadas. Se hallaron regiones adicionales de mayor captación en la articulación sacroiliaca izquierda y la metáfisis del fémur izquierdo. Se practicó una biopsia de la mandíbula. Todos los cultivos fueron negativos. Los hallazgos histológicos fueron compatibles con una osteomielitis crónica inespecífica (fig. 3). Por consiguiente, se estableció el diagnóstico de OMRC.

La paciente recibió pautas de tratamiento multimodalidad, que incluyeron antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como ácido acetilsalicílico (AAS) y diclofenaco. Puesto que se ha considerado que *Propionibacterium acnes* es un desencadenante de la enfermedad, se administró una tanda de 3 meses de clindamicina, sin que confiriera beneficios. Durante los episodios agudos, la paciente requirió tratamiento analgésico adicional con piritramida. Además, el tratamiento se cambió por baclofeno, calcitonina, medidas ortodóncicas, fisioterapia y tratamiento conductual, con lo que se observó una mejora transitoria, pero los síntomas recurrieron a intervalos regulares. A los 12 años de edad, se añadió prednisolona oral con una buena respuesta inicial. Sin embargo, gradualmente aumentó la necesidad de esteroides para obtener unas tasas de respuesta comparables. A los 16 años de edad, se inició tratamiento con un anticuerpo anti-TNF- $\alpha$ . La paciente recibió infliximab (5 mg/kg de peso corpo-

<sup>a</sup>Department of Pediatrics; <sup>b</sup>Institute of Pathology; <sup>c</sup>Department of Radiology, Medical University of Graz, Austria.



Fig. 2. Tomografía computarizada axial del cráneo al año de seguimiento: engrosamiento de ambas ramas de la mandíbula con lesiones escleróticas y líticas.

ral) cada 4 semanas y después de 12 meses, cada 8 semanas. A excepción de un episodio leve al cabo de 3 meses, la paciente no presentó episodios adicionales de dolor. Los valores de proteína C reactiva y de la velocidad de sedimentación se normalizaron. Pudieron reducirse gradualmente las dosis de esteroides y AINE. Practicada a los 18 años de edad, la RM de seguimiento no muestra ningún realce persistente del contraste en la esponjosa de la mandíbula o en los músculos maseteros. En la actualidad se mantiene en remisión clínica desde hace más de 21 meses sin referir efectos adversos.

## DISCUSIÓN

Describimos a una paciente pediátrica con OMRC tratada satisfactoriamente con un inhibidor de TNF- $\alpha$ . La OMRC es una enfermedad inflamatoria, no purulenta, sistémica que afecta a diferentes regiones óseas. Con frecuencia, las fases iniciales se presentan como una osteomielitis monotópica. Afecta predominantemente a la región metafisaria de los huesos largos. Es una enfermedad de origen desconocido. Algunos autores suponen que *P. acnes* actúa como desencadenante en la patogenia de la enfermedad<sup>1,2</sup>. También se dispone de algunas pruebas de una base genética de la enfermedad<sup>3</sup>.

En alrededor del 25% de niños se encuentra una asociación con una dermatosis pustulosa (psoriasis, acné,

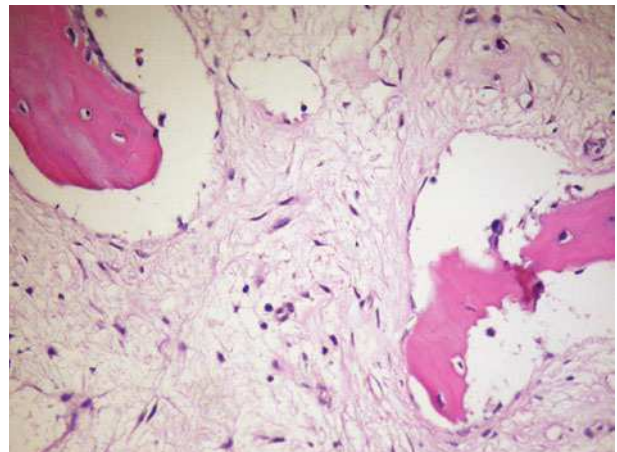


Fig. 3. Muestra de la biopsia ósea de la mandíbula (tinción con hematoxilina y eosina,  $\times 400$ ): se observa tejido fibroso entre las trabéculas óseas con linfocitos solitarios y escasos vasos sanguíneos.

pustulosis palmoplantar)<sup>1</sup>. En la paciente del presente informe no observamos ninguna afección cutánea. La OMRC afecta primariamente a niños y se ha considera-

do la variante pediátrica del síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis) o como un cuadro dentro del espectro del síndrome SAPHO<sup>1,4</sup>. Este síndrome incluye un grupo de alteraciones caracterizadas por lesiones óseas y manifestaciones cutáneas.

En los pacientes adultos con síndrome SAPHO en muestras de biopsia ósea se ha observado una intensa expresión y producción de TNF- $\alpha$ . En estudios publicados recientemente se indica un beneficio de los inhibidores del TNF- $\alpha$  en adultos con síndrome SAPHO<sup>5,6</sup>. En una niña de 11 años de edad, el tratamiento con infliximab también dio lugar a una mejora destacada de la OMRC asociada con una enfermedad de Crohn<sup>7</sup>. El TNF- $\alpha$  se caracteriza por un amplio espectro de actividades biológicas, y una producción crónica ligeramente aumentada de TNF- $\alpha$  podría contribuir al fenotipo inflamatorio en la OMRC. Se han descrito resultados alentadores con el uso de anticuerpos anti-TNF en el tratamiento de la artritis reumatoide y de la enfermedad de Crohn<sup>8</sup>. En la paciente descrita en el presente informe decidimos administrar un protocolo a largo plazo de infliximab con intervalos de tiempo cada vez más prolongados. Sin embargo, sigue persistiendo cierta controversia acerca de la duración del tratamiento y la diferencia entre la aplicación continua y la intermitente. Puesto que el TNF- $\alpha$  es una importante citocina que participa en la contención de las infecciones, es esencial aumentar al máximo el beneficio y reducir a un mínimo los riesgos de la inhibición de esta citocina, como una sepsis mortal o la reactivación de una tuberculosis latente<sup>9</sup>.

La observación del presente informe indica que infliximab puede ser una opción terapéutica eficaz en la

OMRC resistente a los AINE o esteroides a corto plazo. Es necesario realizar estudios controlados con un mayor número de pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Schilling F, Kessler S. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis-I. Review [in German]. *Klin Padiatr.* 2001;213:271-6.
2. Girschick HJ, Huppertz HI, Harmsen D, Krauspe R, Muller-Hermelink HK, Papadopoulos T. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: diagnostic value of histopathology and microbial testing. *Hum Pathol.* 1999;30:59-65.
3. Golla A, Jansson A, Ramser J, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO): evidence for a susceptibility gene located on chromosome 18q21.3-18q22. *Eur J Hum Genet.* 2002;10:217-21.
4. Van Dornum S, Barraclough D, McColl G, Wicks I. SAPHO: rare or just not recognized? *Semin Arthritis Rheum.* 2000;30:70-7.
5. Olivieri I, Padula A, Ciancio G, Salvarani C, Niccoli L, Cantini F. Successful treatment of SAPHO syndrome with infliximab: report of two cases. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:375-6.
6. Wagner AD, Andresen J, Jendro MC, Hülsemann JL, Zeidler H. Sustained response to tumor necrosis factor  $\alpha$ -blocking agents in two patients with SAPHO syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1965-8.
7. Carpenter E, Jackson MA, Friesen CA, Scarbrough M, Roberts CC. Crohn's-associated chronic recurrent multifocal osteomyelitis responsive to infliximab. *J Pediatr.* 2004;144:541-4.
8. Bazzoni F, Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med.* 1996;334:1717-25.
9. Baghai M, Osmon DR, Wolk DM, Wold LE, Haidukewych GJ, Matteson EL. Fatal sepsis in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:653-6.