

Presentación atípica de osteomielitis crónica multifocal recurrente: reporte de un caso

Atypical presentation of chronic recurrent multifocal osteomyelitis: case report

Sofía Niklitschek R¹, Isabel Hassi R².

¹Alumna Universidad de los Andes.

²Reumatóloga Clínica Universidad de los Andes.

RESUMEN

La Osteomielitis Multifocal Recurrente Crónica (CRMO, por sus siglas en inglés) corresponde a un trastorno autoinflamatorio que afecta a los huesos. Su principal manifestación clínica es el dolor óseo, siendo la fiebre un signo infrecuente. El diagnóstico es de exclusión luego del descarte de causas infecciosas y neoplásicas, entre otras. Se presenta el siguiente caso debido al debut inusual de esta patología como un síndrome febril de origen desconocido con ausencia de dolor óseo.

Palabras clave:

Osteomielitis Multifocal Recurrente Crónica, fiebre de origen desconocido.

ABSTRACT

Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO) is an autoinflammatory disorder that affects the bones. Its main clinical manifestation is bone pain, with fever being an uncommon sign. Diagnosis is by exclusion after ruling out infectious and neoplastic causes, among others. The following case is presented due to the unusual onset of this pathology as a febrile syndrome of unknown origin with absence of bone pain.

Key words:

Chronic recurrent multifocal osteomyelitis, fever unknown origin.

Introducción

La CRMO corresponde a un trastorno autoinflamatorio que afecta a los huesos. Es una patología infrecuente con una prevalencia de 0,4 de cada 100.000 personas por año. La edad de aparición en promedio es entre los 9 y 10 años y es más común en mujeres¹. Se han propuesto tres mecanismos fisiopatológicos principales que podrían desencadenar la CRMO, los que incluyen la expresión desequilibrada de citoquinas, la activación aumentada del inflamósoma y una diferenciación aumentada de los osteoclastos². La principal manifestación de esta enfermedad corresponde al dolor óseo, el cual suele ser en la metáfisis de los huesos largos de extremidades inferiores (EEII), pero también puede afectar otros sitios³. La fatiga es un síntoma frecuente en enfermedad activa y algunos pacientes pueden desarrollar artritis¹. La fiebre es un signo infrecuente⁴.

El diagnóstico se realiza en base a hallazgos clínicos y radiológicos, descartando causas infecciosas y tumorales por medio de estudios de laboratorio y biopsia ósea³. Se presenta el siguiente caso debido al debut inusual de la patología como un síndrome febril de origen desconocido con ausencia de dolor óseo.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 15 años sin antecedentes médicos de relevancia. Consulta por cuadro de 12 días de evolución de fiebre diaria recurrente, hasta 39° asociado a calofríos, cefalea, mialgias aisladas y un episodio autolimitado de 24 horas de evolución de artralgias de codo y rodilla izquierda. Al interrogatorio dirigido sin otros síntomas sugerentes de foco infeccioso.

Se hospitaliza para estudio y manejo, iniciando antibiótico

Correspondencia:

isabelhassir@gmail.com

Tabla 1. Exámenes generales

| | |
|-------------------------|---|
| Hematocrito/Hemoglobina | 33% / 11 g/dl |
| Leucocitos | 6.100 x 10 ³ /μL |
| Plaquetas | 305.000 x 10 ³ /μL |
| PCR/VHS | 5,6 mg/dl / 71 mmHr |
| Bilirrubina total | 0,2 mg/dl |
| Fosfatasa alcalinas | 91 U/L |
| GOT/GPT/GGT | 17/9/19 U/L |
| Albúmina | 4,2 g/dl |
| LDH | 198 U/L |
| Creatinina | 0,5 mg/dl |
| CK | 57 U/L |
| Orina completa | 0-2 glóbulos rojos, 0-2 leucocitos, proteínas ausentes. |

Tabla 2a. Estudio infeccioso

| | |
|-------------------------------------|----------|
| Hemocultivos (4 sets) | Negativo |
| Urocultivo (3) | Negativo |
| PCR Respiratorio bacteriano y viral | Negativo |
| IgM CMV y carga viral CMV | Negativo |
| IgM Toxoplasma gondii | Negativo |
| Anticápside IgM VEB | Negativo |
| IgG Toxocara canis | Negativo |
| IgM e IgG Mycoplasma | Negativo |
| PCR Parvovirus B 19 | Negativo |
| PCR Virus herpes 6 | Negativo |
| VDRL y VIH | Negativo |
| IgM e IgG Bartonella | Negativo |
| IgM e IgG Brucella | Negativo |
| Quantiferon TBC | Negativo |

*CMV: citomegalovirus; TBC: tuberculosis.

Tabla 2b. Estudio Reumatológico y Hematológico

| | |
|--|------------------------------------|
| ANA | Negativo |
| Perfil ENA | Negativo |
| DNA | Negativo |
| FR | Negativo |
| Anti CCP | Negativo |
| C3 y C4 | 183 / 24 mg/dl |
| Ferritina | 111 - 1.044 ng/mL |
| ANCA IFI y ELISA | Negativo |
| HLA B-27 | Negativo |
| IgA, IgM, IgG | 188, 102, 910 mg/dl |
| Electroforesis de proteínas/Inmunofijación | Ausencia de <i>peak</i> monoclonal |
| Inmunofenotipo de leucemia aguda | Negativo |

empírico con ceftriaxona. De los exámenes generales destaca anemia leve, PCR y VHS elevadas. El resto del hemograma, perfil hepático, perfil bioquímico y función renal se encuentran en rango normal (Tabla 1). Se realiza amplio estudio infeccioso, hematológico y reumatológico, resultando todo dentro de rango (Tabla 2a y 2b). Tomografía computada de cerebro, tórax, abdomen y pelvis sin hallazgos patológicos. Ecocardiograma transesofágico sin vegetaciones. En este contexto, y dado persistencia de fiebre diaria, se amplía estudio con PET-CT que muestra mayor captación hipermetabólica asimétrica predominantemente de la fisis tibioperonea distal izquierda y calcáneo ipsilateral, y discreto aumento en la fisis de ambos fémures y tibia peroneo proximales. Se complementa estudio con resonancia magnética (RNM) de EEII que muestra cambios de señal de tejido óseo a nivel de diáfisis distal del fémur derecho, región

diáfisis-metáfisis y epifisis distal fémur izquierdo, regiones diáfisis-metáfisis proximal y distal tibia izquierda y región meta epifisis distal del peroné izquierdo, calcáneo y astrágalo izquierdo. Se plantea osteomielitis infecciosa versus CRMO. Se ajusta esquema antibiótico a piperacilina/tazobactam con persistencia de fiebre, posteriormente se agrega azitromicina, sin respuesta. Se realiza RNM de control a los 10 días la que muestra nuevos focos y progresión de la extensión de los focos presentes. Se ajusta nuevamente esquema antibiótico a doxiciclina, manteniendo fiebre a diario.

Ante la mala respuesta a terapia antibiótica y antiinflamatorios no esteroideos, se realiza una biopsia ósea que descarta causas neoplásicas e infecciosas. En este contexto, se concluye CRMO. Se administran pulsos de metilprednisolona (500 mg/día por 3 días), continuando con prednisona 40 mg/día con plan de decalaje

paulatino según respuesta. La fiebre y compromiso del estado general mejora a las 24 horas de iniciados los corticoides.

Se realiza cintigrama óseo a los 3 meses que muestra discreta hiperfijación del difosfonato que compromete irregularmente la región diafisometafisiaria distal de ambos fémures y de la tibia izquierda, región diafisaria distal de la tibia derecha y tuberosidad posterior del calcáneo izquierdo. Al seguimiento a los 8 meses paciente se ha mantenido asintomática tras suspensión de corticoides a los 3 meses.

Discusión y Conclusión

La CRMO es un diagnóstico de exclusión debido a la falta de pruebas diagnósticas específicas para esta condición. Esta particularidad representa un desafío en la atención clínica, ya que conlleva exámenes costosos, exposición a radiación debida a múltiples estudios de imágenes, y a un prolongado tratamiento con antibióticos, entre otros. Presentamos este caso clínico debido a su infrecuencia, sumado a su presentación atípica, con el objetivo de mantener un alto grado de sospecha entre los profesionales de la salud.

En primer lugar, llama la atención del caso la ausencia de dolor óseo en todo momento, manifestación cardinal del cuadro clínico. Por otro lado, el compromiso de diáfisis, y no exclusivo de epifisis no es lo habitual. Por último, y lo más relevante a destacar, es la presentación como síndrome febril de origen desconocido. Si bien la fiebre al inicio de la inflamación es una característica presente en algunos pacientes con CRMO, suele ser de intensidad leve, por lo que en los nuevos criterios de clasificación la presencia de esta no otorga puntaje⁴ y obliga a un amplio diagnóstico diferencial, incluyendo causas infecciosas (osteomielitis bacteriana, micobacterias, etiologías virales y fúngicas), neoplasias (sarcoma de Ewing, histiocitosis de células de Langerhans, lesiones metastásicas) y otros síndromes autoinflamatorios (artritis idiopática juvenil, PAPA [artritis piógena, pioderma gangrenoso y acné], DIRA [deficiencia del antagonista del receptor de interleucina-1], síndrome de Majeed), entre otros.

La presentación de este caso resalta la variabilidad en las presentaciones clínicas bajo el término general de CRMO, y plantea la interrogante de si este caso representa una presentación atípica de la CRMO o si se trata de otra enfermedad autoinfla-

matoria que aún no ha sido plenamente caracterizada. Al revisar la literatura científica, identificamos cinco casos similares^{5,6,7}, cuatro de los cuales no tenían asociación con ninguna otra causa subyacente⁵, y uno estaba vinculado a la mutación MEV1 de la fiebre mediterránea familiar⁶.

En síntesis, la CRMO sigue siendo una entidad médica en desarrollo, lo que subraya la necesidad de seguir investigando y aprendiendo sobre esta condición en evolución.

Referencias

1. "Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO)". American College of Rheumatology, 19 Diciembre 2023. Available from: <https://rheumatology.org/patients/osteomielitis-multifocal-recurrente-cronica-crmo>
2. Hassan M, Assi H, Hassan M, Bies JJ, Prakash S, Hassan A, Alhariri S, Dihowm F. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis: A Comprehensive Literature Review. *Cureus*. 2023 Aug 8;15(8): e43118.
3. S. Guillén Martín, S. Belda Hofheinz, P. Rojo Conejo, B. Losada Pinedo, J.T. Ramos Amador, J. Clemente Pollan, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: Report of five cases. *An Pediatr (Barc)* 2005;62(6):573-8. Available from: <https://www.analesdepediatria.org/es-osteomielitis-cronica-multifocal-recurrente-articulo-13075550>
4. "Proposed Classification Criteria for Pediatric CNO and CRMO Explained". *Convergence Today*, American College of Rheumatology, 2023, Available from: <https://www.acrconvergencetoday.org/proposed-classification-criteria-for-pediatric-cno-and-crmo-explained/>
5. Kathy Gallagher, Kate Armon, Peter Bale, P32 Bone inflammation and fever: an atypical presentation of chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO)?, *Rheumatology*, Volume 57, Issue suppl_8, October 2018, key273.034.
6. Masaki Shimizu, Yumi Tone, Akiko Toga, Tadafumi Yokoyama, Taizo Wada, Tomoko Toma, Akihiro Yachie, Colchicine-responsive chronic recurrent multifocal osteomyelitis with MEFV mutations: a variant of familial Mediterranean fever?, *Rheumatology*, Volume 49, Issue 11, November 2010, Pages 2221-2223.
7. Kimura N, Ohnishi T, Hachiya R, Shinjoh M, Fukushima H. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis Presenting With Fever of Unknown Origin. *Indian Pediatr*. 2023 Aug 15;60(8):681-684. PMID: 37565440.