



ORIGINAL

Osteomielitis crónica no bacteriana: experiencia en un hospital terciario



Estefanía Barral Mena^{a,b,*}, Xabier Freire Gómez^b, Eugenia Enríquez Merayo^b, Rocío Casado Picón^c, Pablo Bello Gutierrez^d y Jaime de Inocencio Arocena^b

^a Centro de Salud García Noblejas, Madrid, España

^b Unidad de Reumatología Pediátrica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^c Centro de Salud de Santa Ponsa, Calvià (Balears), España

^d Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles, Madrid, España

Recibido el 13 de julio de 2015; aceptado el 14 de agosto de 2015

Disponible en Internet el 23 de octubre de 2015

PALABRAS CLAVE

Terapia biológica;
Osteomielitis crónica
multifocal
recurrente;
Bifosfonatos;
Osteítis

Resumen

Introducción: La osteítis crónica no bacteriana (OCNB) es una enfermedad autoinflamatoria que cursa con brotes de inflamación ósea en ausencia de aislamiento microbiológico. Su diagnóstico es de exclusión. El tratamiento se basaba en la utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y esteroideos aunque cada vez con mayor frecuencia se utilizan bifosfonatos o fármacos contra el factor de necrosis tumoral α (anti-TNF α) con buenos resultados. El objetivo es revisar nuestra experiencia en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

Pacientes y métodos: Revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de OCNB entre 2008 y 2015 en un hospital terciario.

Resultados: De un total de 7 pacientes, 4 eran mujeres, con una mediana de edad de 10 años (RIQ2). El motivo más frecuente de consulta fue dolor que interfería con el sueño en 5 pacientes. Seis presentaron lesiones multifocales al diagnóstico. En 6 se realizó biopsia ósea que demostró un infiltrado neutrofílico o linfocitario y esclerosis. Cuatro pacientes recibieron tratamiento antibiótico y AINE sin respuesta clínica. Cinco pacientes recibieron prednisona, consiguiéndose control sintomático que solo mantuvo uno tras su suspensión. Cinco recibieron bifosfonatos con remisión de la enfermedad en 3. Dos pacientes presentaron una respuesta insuficiente a pamidronato, por lo que recibieron terapia anti-TNF α (etanercept, infliximab o adalimumab) y se mantienen asintomáticos en la actualidad.

Conclusiones: Nuestra serie, aunque limitada, confirma la efectividad y seguridad de la terapia con bifosfonatos y fármacos biológicos en pacientes con OCNB.

© 2015 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: estefania.barral@salud.madrid.org (E. Barral Mena).

KEYWORDS

Biological therapy;
Chronic recurrent
multifocal
osteomyelitis;
Bisphosphonates;
Osteitis

Non-bacterial chronic osteomyelitis: Experience in a tertiary hospital**Abstract**

Introduction: Non-bacterial chronic osteomyelitis (NBCO) is an autoinflammatory disease that presents with recurrent bouts of bone inflammation in the absence of microbiological isolation. It is a diagnosis of exclusion. Its treatment was classically based on the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and corticosteroids, although nowadays bisphosphonates or anti-tumour necrosis factor- α (anti-TNF) drugs are frequently used with good results. The objective of the study is to describe our experience in the diagnosis and treatment of patients with NBCO. *Patients and methods:* Retrospective chart review of patients with NBCO followed up in a tertiary centre between 2008 and 2015.

Results: A total of 7 patients with NBCO were recorded. Four were female and the median age was 10 years (IQR 2). The most common complaint was pain that interfered with sleep in 5 of the patients. Six patients had multifocal lesions at diagnosis. Bone biopsy demonstrated neutrophilic or lymphocytic infiltration and sclerosis in 6 patients. Four patients received antibiotics and NSAIDs without clinical response. Five received a short course of prednisone with an adequate control of symptoms, but only one of them maintained remission after corticosteroid suspension. Five patients received bisphosphonates with disease remission in 3 of them. The other 2 showed an inadequate response to pamidronate and were started on anti-TNF therapy (etanercept, infliximab or adalimumab), remaining asymptomatic at present.

Conclusions: Our series, although limited, confirms the effectiveness and safety of bisphosphonate and anti-TNF therapy for children with NBCO.

© 2015 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La osteítis crónica no bacteriana (OCNB), también conocida como osteomielitis crónica multifocal recurrente, es una enfermedad autoinflamatoria que cursa con brotes de inflamación ósea en ausencia de aislamiento microbiológico. Se presenta con dolor óseo generalmente a punta de dedo, que puede llevar asociado o no inflamación de la piel y tejido celular adyacentes. Hasta un 20% son monofocales al diagnóstico, lo que obliga a realizar un diagnóstico diferencial con osteomielitis bacterianas, traumatismos y procesos malignos. Cuando las lesiones son multifocales, suelen ser simétricas y se sitúan predominantemente en la metáfisis de los huesos del miembro inferior, pero también en pelvis, vértebras y clavículas. La fiebre no es un síntoma frecuente, aunque sí puede aparecer febrícula. El dolor puede ser intenso y resultar invalidante, y asociar impotencia funcional. Se trata de una entidad poco frecuente, con incidencia y prevalencia desconocidas, probablemente infradiagnosticada^{1,2}.

Su distribución es mundial, aunque la mayoría de las series proceden de países desarrollados de Europa, América del Norte y Australia, probablemente por los mayores recursos diagnósticos y de tratamiento disponibles.

La enfermedad tiene una presentación y un curso clínico variables y su diagnóstico es de exclusión, por lo que el retraso diagnóstico suele ser frecuente. Las alteraciones analíticas que se pueden encontrar son inespecíficas. Cuando se presentan, corresponden a signos de inflamación sistémica como anemia de procesos crónicos, leucocitosis o elevación de reactantes de fase aguda. Se ha descrito una

asociación con el antígeno de histocompatibilidad HLA B27 en un porcentaje variable (7-21%) debido, a su vez, a la asociación de esta enfermedad con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y la sacroileítis^{3,4}. Dado que la clínica y las pruebas de imagen pueden ser inespecíficas, ante lesiones monofocales resulta necesario realizar una biopsia ósea que permita confirmar el diagnóstico¹.

El tratamiento clásicamente se iniciaba con diferentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aunque en la actualidad es conocido que en un alto porcentaje de casos no se obtiene un adecuado control sintomático⁵. Durante la última década la terapia con bifosfonatos se ha perfilado como escalón inicial de tratamiento ya que, además de controlar el dolor, induce la remisión en algunos casos⁶. Otras alternativas terapéuticas se basan en los avances realizados en biología molecular, que han permitido constatar un aumento de la concentración tanto local como sistémica de diferentes citocinas, incluyendo el factor de necrosis tumoral (TNF) α ⁷ o la interleucina 1(IL-1)⁸. El bloqueo de estas moléculas, principalmente mediante fármacos anti-TNF α , ha obtenido resultados prometedores^{9,10}.

El objetivo del estudio es revisar nuestra experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con OCNB.

Pacientes y métodos

Se realizó una revisión de historias clínicas de todos los pacientes diagnosticados de OCNB que 1) cumplieran los criterios de inclusión expuestos a continuación y 2) eran controlados en la consulta de Reumatología Pediátrica de

Tabla 1 Datos clínicos, hallazgos de laboratorio y pruebas de imagen de 6 pacientes pediátricos con OCNB

Caso	1	2	3	4	5	6	7
<i>Sexo</i>	♂	♀	♀	♀	♂	♀	♂
<i>Edad de inicio (años)</i>	10	8	11	10	11	9	11
<i>Demora diagnóstica (meses)</i>	7	3	24	1	12	2	12
<i>Presentación clínica</i>							
Fiebre	-	-	-	+	-	+	-
Dolor óseo	-	+	-	+	+	+	+
Tumefacción ósea/partes blandas	+	+	+	-	-	+	-
Lesiones cutáneas	-	Pustulosis palmoplantar	Acné vulgar	Pustulosis palmoplantar	-	-	-
Impotencia funcional	+	+	+	+	+	-	-
Otros	-	Anorexia/pérdida ponderal	-	-	-	Astenia/pérdida ponderal	Pérdida ponderal/sudoración
Enf, autoinmunes	E. de Crohn	Psoriasis	-	-	-	Psoriasis	-
Antecedentes familiares	-	Artritis reumatoide	-	-	-	-	-
<i>Analítica</i>							
<i>Inmunoquímica</i>							
ANA e Ig	-	-	-	-	-	-	-
<i>RFA (al diagnóstico)</i>							
PCR (mg/dl)	1,22	2,15	0,07	3,95	2,31	+	+
VSG (mm/h)	96	6	8	79	70	+	+
<i>Diagnóstico</i>							
(Imagen/biopsia)	Biopsia	Biopsia	Biopsia	Imagen	Biopsia	Biopsia	Biopsia
Pruebas de imagen	Rx, RMN, gamma	Rx, RMN, gamma	Rx, TAC, gamma, RMN	Rx, RMN, gamma	Rx, RMN, gamma	Rx, RMN, gamma	Rx, RMN, gamma
<i>Huesos afectados</i>							
Fémur	+	+	-	+	+	+	+
Tibia/peroné	+	-	+	+	-	+	-
Vértebras	-	+	-	+	+	+	-
Pelvis	-	+	-	-	+	-	-
Radio/cúbito	-	-	-	-	+	-	-
Clavícula	-	+	-	-	-	-	-
Otros	-	Arco costal/escápula	-	Tarso	Arco costal	Calcáneo, esternón, cráneo	Arco costal

Tabla 1 (continuación)

Caso	1	2	3	4	5	6	7
Nº lesiones al diagnóstico	1	6	1	4	3	4	3
Nº total de lesiones	2	6	1	4	5	6	3
Distribución lesiones óseas	Multifocal	Multifocal	Unifocal	Multifocal	Multifocal	Multifocal	Multifocal
Simetría de alguna lesión	+	+	-	-	+	-	+
<i>Tratamiento</i>							
1.º Antibióticos/ respuesta a tto.	Cloxacilina-Cefotaxima/no	Azitromicina/no	Penicilina-Clindamicina/no	No/-	No/-	No/-	Sí/no
2.º AINES/ respuesta	Sí/Sí	Sí/no	Sí/no	Sí/no	Sí/no	Sí/no	Sí/no
3.º Corticoides/ respuesta	Pérdida de seguimiento	Prednisona/parcial	No/-	Prednisona/Sí	Prednisona/parcial	Prednisona/parcial	Prednisona/parcial
4.º Bifosfonatos/ respuesta	Pérdida de seguimiento	Pamidronato/sí	Pamidronato/sí	No/-	Pamidronato/parcial	Alendronato/parcial Pamidronato/parcial	Alendronato/parcial Pamidronato/sí
5.º Anti-TNF/ respuesta a tto.	Pérdida de seguimiento	No/-	No/-	No/-	Etanercept/parcial Infliximab/-	Adalimumba/parcial Infliximab/Sí	No/-
Recurrencias	2	1	0	0	1	1	0

nuestro centro en el periodo comprendido entre el 1 de abril de 2008 y el 31 de marzo de 2015. Se recogieron los datos clínicos, analíticos, radiológicos y de evolución de interés que se presentan en la [tabla 1](#).

Los criterios de inclusión utilizados fueron: 1) diagnóstico de OCNB y 2) edad al inicio de los síntomas inferior a 16 años.

El diagnóstico de OCNB se realizó mediante la presentación clínica y pruebas de imagen. En 6 de los 7 pacientes se realizó una biopsia ósea.

Se realizó un análisis descriptivo, representando las variables continuas (edad de inicio y tiempos de demora diagnóstica) mediante la mediana y rango intercuartílico (RIQ) y las cualitativas utilizando frecuencias absolutas y porcentajes.

Resultados

La distribución de edad, sexo, demora diagnóstica, síntomas iniciales, exploraciones complementarias, pruebas de imagen y tratamiento se representan en la [tabla 1](#).

De los 7 pacientes incluidos, 4 eran mujeres y 3 eran varones. La mediana de edad al inicio de los síntomas fue de 10 años (RIQ 2), con una mediana de demora diagnóstica desde el inicio de la clínica de 7 meses (RIQ 10).

Solo el paciente 2 presentaba antecedentes familiares de autoinmunidad (artritis reumatoide en abuela materna). Tres pacientes fueron diagnosticados en la evolución de enfermedad autoinmune, 2 de psoriasis (pacientes 2 y 6) y uno de EII (paciente 1).

El motivo de consulta fue dolor, habitualmente continuo a punta de dedo en alguno de los focos de osteítis (pacientes 2, 4, 5, 6 y 7) que interfería tanto con el sueño (pacientes 2, 4, 5, 6 y 7) como con la deambulacion (pacientes 2, 4, 5 y 6). Todos, a excepción del paciente 3, presentaron lesiones multifocales al diagnóstico. En este, la única sintomatología presente al diagnóstico fue una tumoración dura y dolorosa a la palpación de peroné derecho. La distribución y porcentajes del total de las lesiones se muestran en la [figura 1](#). El hueso más comúnmente afectado fue el fémur (6/7) tanto en su porción distal como proximal, seguido de la tibia, peroné y vértebras, principalmente de la región lumbosacra (4/7). La pelvis y diversos arcos costales se vieron afectados en 4 casos. Otras localizaciones menos frecuentes fueron la clavícula, esternón, radio, cúbito, calcáneo y tarso.

En lo relativo a las manifestaciones extraóseas, 3 pacientes presentaron fiebre, generalmente de bajo grado, 3 presentaron un síndrome constitucional con astenia y pérdida ponderal y 4 presentaron manifestaciones cutáneas (pacientes 2 y 4 pustulosis palmo-plantar, paciente 3 acné vulgar y paciente 6 psoriasis). La paciente 6 presentó, asimismo, entesitis aquilea en el curso de la enfermedad. El resto de la exploración física fue normal en todos los sujetos.

Las determinaciones analíticas demostraron una gran variabilidad, incluyendo la presencia de anemia y leucocitosis leve en un paciente y la elevación de reactantes de fase aguda en 6 de 7 pacientes. En todos los casos la cuantificación de inmunoglobulinas y los estudios de autoinmunidad (anticuerpos antinucleares) resultaron negativos. La determinación de B27 se realizó únicamente en la paciente 6, con resultado negativo.

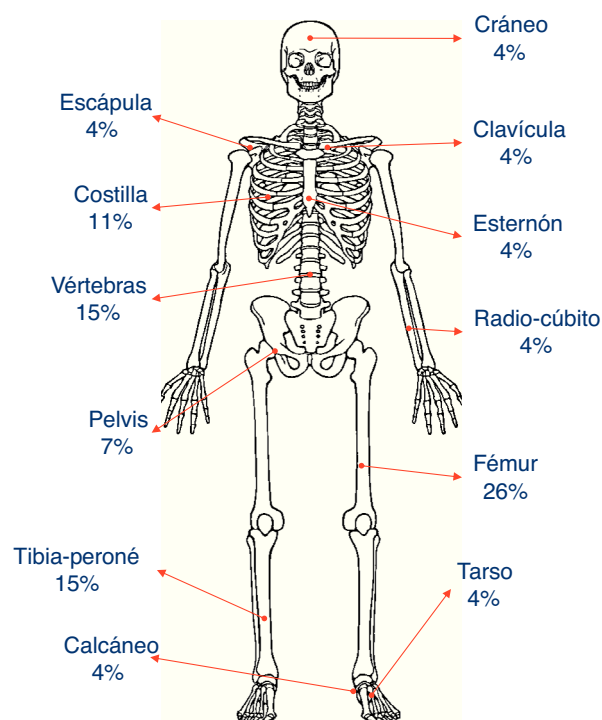


Figura 1 Distribución y porcentaje de las lesiones óseas.

Se realizaron pruebas de imagen en todos los casos ([tabla 1](#)). La radiografía simple puso de manifiesto la presencia de lesiones líticas aisladas en 2 pacientes: en el peroné en el caso de la niña con la lesión monofocal y en el fémur distal en la paciente 6. La gammagrafía ósea resultó de gran ayuda en la detección de lesiones clínicamente silentes (pacientes 2, 4, 5, 6 y 7) lo que permitió un estudio más preciso mediante RMN dirigida.

En 6 pacientes se realizó biopsia ósea que demostró un infiltrado neutrofílico o linfocitario y esclerosis. Solo en el caso de la lesión monofocal (paciente 3) se contempló la posibilidad de que se tratara de enfermedad neoplásica. Además, en esta paciente la biopsia ósea identificó la presencia de *Propionibacterium acnes* mediante reacción en cadena de la polimerasa, habiendo sido negativos la tinción de Gram y los cultivos. El resto de los pacientes presentaron cultivos lesionales estériles para bacterias (aerobios y anaerobios), micobacterias y hongos.

Cuatro pacientes ingresados inicialmente en el servicio de enfermedades infecciosas recibieron tratamiento antibiótico (penicilina, cloxacilina, cefotaxima, clindamicina y azitromicina) asociado a AINE a dosis analgésicas, sin respuesta clínica. Cinco pacientes recibieron prednisona en dosis de 1 mg/kg/día vo mantenido durante 3 semanas con descenso posterior lento hasta completar 8 semanas; en todos los casos se consiguió el control sintomático aunque únicamente la paciente 4 lo mantuvo después de suspender la medicación. En la actualidad esta paciente continúa asintomática y no presentó lesiones en la RMN de control realizada a los 6 meses de suspender el tratamiento.

Los 4 enfermos restantes junto a la paciente 3 recibieron terapia con bifosfonatos. Los pacientes 6 y 7, ambos diagnosticados antes del 2006, fueron tratados inicialmente con alendronato oral con mala respuesta por lo que recibieron

pamidronato intravenoso con remisión de la enfermedad. Otro paciente diagnosticado posteriormente recibió pamidronato como primera opción terapéutica desde el inicio, al que respondió adecuadamente. Las pautas de tratamiento con bifosfonatos variaron de un paciente a otro en función de la respuesta al tratamiento, utilizando desde dosis únicas de 30 mg trimestrales a dosis de 1 mg/kg/día administradas durante 3 días consecutivos al mes.

Dos pacientes presentaron una respuesta clínica insuficiente a pamidronato, por lo que recibieron fármacos anti-TNF α . La primera fue la paciente 6, cuya enfermedad se controló inicialmente con pamidronato con pérdida progresiva de respuesta durante los siguientes 9 meses, por lo que se inició tratamiento con adalimumab. Alcanzó la remisión clínica, que se mantuvo durante 3 años hasta que desarrolló nuevos síntomas que se controlaron con la administración de infliximab, tratamiento con el que continúa. El segundo es el paciente 5 que, después de no responder a etanercept, recibe infliximab en la actualidad.

Discusión

La OCNB es una enfermedad muy heterogénea tanto en su presentación clínica como en la respuesta al tratamiento como confirma nuestra serie. Es más frecuente en el sexo femenino y la edad de presentación más habitual es en torno a los 10 años. La OCNB es muy infrecuente en mayores de 20 años². Las características demográficas de nuestros pacientes fueron similares a las descritas en OCNB, tanto en su distribución por sexos como en la edad de presentación.

Hasta en un cuarto de los casos se asocia a otras enfermedades autoinmunes como artritis o sacroileítis, psoriasis o EII. Además, se describen hasta un 40% de familiares de 1.^{er} y 2.^o grado afectados de enfermedades autoinflamatorias o autoinmunes². Nuestra experiencia es, de nuevo, similar, dados los antecedentes personales de psoriasis o EII y los antecedentes familiares de artritis de nuestros pacientes.

El síntoma dominante de la enfermedad es el dolor óseo, habitualmente de características inflamatorias que interfiere con el sueño y asocia impotencia funcional, acompañado o no de fiebre o febrícula y de síntomas sistémicos. Con frecuencia muchas de las lesiones óseas son clínicamente silentes y solo se pueden poner de manifiesto con estudios de imagen. Por este motivo, es fundamental considerar el diagnóstico de OCNB ante todo paciente con síntomas compatibles, incluyendo a aquellos que presentan varios focos simultáneos de dolor músculo-esquelético localizado o con antecedentes de dolor óseo que varía de ubicación a lo largo del tiempo sin traumatismo previo^{1,10,11}.

En lo relativo a los estudios de imagen, la radiografía simple no suele ser de utilidad en los estadios iniciales. Las lesiones líticas se aprecian cuando la pérdida de mineralización alcanza el 30-50%, tiempo que es variable en función de la extensión y de la actividad de la enfermedad. En lesiones crónicas se puede observar hiperostosis y esclerosis ósea¹². Por ello, se utilizan técnicas de cribado que permiten realizar un estudio de extensión de lesiones asintomáticas activas, como la gammagrafía ósea con Tc99, que utiliza radiaciones ionizantes, o la RMN total-body. La RMN convencional con la ayuda de secuencias short time inversion recovery (STIR) es la técnica de elección tanto para el

diagnóstico diferencial de las lesiones como para evaluar la respuesta al tratamiento, ya que evita la exposición a radiaciones ionizantes^{1,13}. En todos nuestros pacientes se realizó una gammagrafía ósea para la localización de las lesiones, utilizando posteriormente la RMN para completar el estudio y hacer el seguimiento evolutivo.

La combinación de la clínica y de los hallazgos de las pruebas de imagen puede ser suficiente para realizar el diagnóstico, sobre todo en pacientes con lesiones multifocales y clínica de varios meses de evolución en quienes los estudios complementarios no indiquen malignidad¹. En otras ocasiones, sin embargo, resulta necesario realizar una biopsia ósea. El escenario más habitual se produce ante lesiones monofocales en las que no se puede descartar malignidad. En nuestra serie todas las biopsias realizadas en pacientes con enfermedad multifocal se hicieron en pacientes que fueron derivados inicialmente a servicios de traumatología o de enfermedades infecciosas.

En lo relativo al tratamiento, hoy día es conocido que los antibióticos no son efectivos^{5,14} aunque tradicionalmente representaron la primera línea terapéutica. Cuatro de nuestros pacientes fueron tratados con antibióticos al inicio, sin obtener mejoría clínica a las 3 semanas de tratamiento en ninguno de ellos.

Los AINE son la terapia de inicio considerada como gold standard a pesar de las diferencias encontradas en distintas publicaciones^{3,5,14-16}. Schultz et al.¹⁴ describieron respuestas a AINE en el 79% de una serie de 190 pacientes sin especificar ni el tiempo de tratamiento ni las recurrencias posteriores. Girschick et al.³ describieron respuestas a naproxeno en un subgrupo de 18 pacientes con OCNB no recurrente (brote único) a los 6 meses de tratamiento; en pacientes con OCNB recurrente, por contra, el naproxeno solo conseguía controlar el dolor en 5 de 12, precisando hasta 10 de estos otros tratamientos. Por tanto, estas diferencias señalan que la respuesta en el primer grupo –brote único– podría obedecer al curso natural de la enfermedad y no a la intervención con AINE. Beck et al.¹⁵ describieron en un estudio prospectivo de 37 pacientes, un 43% de respuesta clínica a AINE, disminuyendo esta al 27% al incluir en el control de la enfermedad la ausencia de inflamación en las técnicas de imagen. Múltiples series de casos han demostrado posteriormente que los AINE no permiten obtener un adecuado control del dolor ni de la actividad, y es necesaria la escalada terapéutica^{9,11,15-17}. En nuestra experiencia, similar a la de los últimos artículos publicados, no se obtuvo respuesta a naproxeno en 6 de los 7 niños con OCNB. El séptimo paciente (paciente 1) obtuvo una respuesta a naproxeno durante 4 semanas, y no acudió posteriormente a los controles programados por rehusar la familia a iniciar cualquier otro tratamiento.

En cuanto a los corticoides, su uso parece ser efectivo a dosis de 1-2 mg/kg/día con pauta de descenso progresiva y duración del tratamiento de 8 semanas^{5,11,18}. Sin embargo, también es cierto que en la mayoría de las series recientes que describen la utilidad de los bifosfonatos o terapia anti-TNF α , los pacientes habían recibido previamente corticoides y presentaban respuestas parciales o recurrencias^{9,15-17}. Esto indica que los corticoides sistémicos pueden ser efectivos de forma transitoria, y requieren unas dosis para mantener su eficacia suficientemente elevadas como para inducir efectos adversos en la evolución. En nuestra

serie 5 pacientes fueron tratados con prednisona oral, con una respuesta completa en 4 de ellos mientras se mantenía la dosis máxima aunque, como se ha descrito previamente, presentaron una recaída al disminuir la dosis, con la excepción de una niña (paciente 4) que alcanzó la remisión, que se mantiene 6 meses después de suspender el tratamiento.

Los bifosfonatos representan la alternativa terapéutica cuando no existe respuesta a AINE ni a corticoides. Su uso se basa en su posible efecto antiinflamatorio y analgésico a nivel óseo derivado de su acción antiosteoclástica. El empleo de pamidronato intravenoso se ha ido generalizando en la enfermedad según ha aumentado el conocimiento de su seguridad a través de su utilización en otras enfermedades como la osteogénesis imperfecta y la osteoporosis infantil^{19,20}. Diversos estudios publicados en los últimos años indican que los bifosfonatos son una terapia eficaz en la OCNB, asociándose a una rápida respuesta clínica, con disminución o desaparición de la sintomatología incluso a los 3 días de la primera infusión, que se confirma en las pruebas de imagen²¹⁻³⁰. La mayoría de estos trabajos detallan la eficacia de los bifosfonatos en las recurrencias en pacientes que habían sido tratados previamente con estos fármacos, sin presentar efectos secundarios graves como los descritos en adultos (osteonecrosis mandibular), aunque sí es frecuente la aparición de síndrome pseudogripal con las primeras infusiones. En nuestra serie se utilizaron bifosfonatos en 5 pacientes. En los pacientes 2, 3 y 7 se consiguió el control del dolor desde la primera dosis de pamidronato. El paciente 4 experimentó una mejoría parcial que le permitió reiniciar la actividad deportiva, aunque al 4.º mes de tratamiento presentó una recaída con dolor y elevación de reactantes de fase aguda, por lo que se inició terapia anti-TNF. Este paciente presentó un síndrome pseudogripal intenso con fiebre en picos hasta 40°C en la primera infusión de pamidronato. Otros 2 (pacientes 2 y 3) presentaron febrícula y artromialgias de menor intensidad con la primera dosis de este medicamento.

La terapia biológica ha comenzado a ser usada en niños en los últimos 10 años con éxito. Considerando la fisiopatogenia de la OCNB y la elevación de los niveles de citocinas como el TNF α en estos pacientes, varios autores han utilizado fármacos dirigidos contra esta diana biológica (infliximab, adalimumab y etanercept). Se usan como terapia de rescate cuando los bifosfonatos no han sido útiles. En general, la mayoría de los casos descritos en la bibliografía muestran una mejoría tanto sintomática como de las imágenes que se mantienen hasta 24 meses después^{9,22,31-38}. Dos de nuestros pacientes han precisado el uso de agentes anti-TNF α . El paciente 5 recibió tratamiento con etanercept con respuesta parcial, por lo que en la actualidad recibe infliximab. En el paciente 6 se inició terapia con adalimumab, con mejoría sintomática durante 3 años. Debido a la aparición de nueva sintomatología se cambió el tratamiento a infliximab, obteniéndose un control adecuado del dolor con resolución de las lesiones en la RMN que se mantiene en la actualidad tras un año de tratamiento. Todos los fármacos anti-TNF α aumentan el riesgo de infecciones. También está descrita la aparición de lesiones psoriasisiformes^{9,34}. En nuestra serie la terapia biológica no se ha asociado a efectos adversos significativos.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones, incluyendo su diseño retrospectivo monocéntrico, y que incluye

a un número limitado de pacientes. A pesar de ello coincide con las últimas publicaciones sobre la efectividad y seguridad de bifosfonatos y fármacos biológicos en el control de la enfermedad.

La estrategia óptima de tratamiento de la OCNB es todavía desconocida^{39,40} y se precisan más estudios prospectivos que comparen unas terapias con otras y determinen la seguridad a largo plazo del uso de bifosfonatos y terapia biológica en niños con OCNB.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Giedion A, Holthusen W, Masel LF, Vischer D. Subacute and chronic symmetrical osteomyelitis. *Ann Radiol.* 1972;15:329-42.
- Stern SM, Ferguson PJ. Autoinflammatory bone diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013;39:735-49.
- 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.
- Wipff J, Costantino F, Lemelle I, Pajot C, Duquesne A, Lorrrot M, et al. A large national cohort of French patients with chronic recurrent multifocal osteitis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:1128-37.
- Job-deslandre C, Krebs S, Kahan A. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: Five-year outcomes in 14 pediatric cases. *Joint Bone Spine.* 2001;68:245-51.
- Handly B, Moore M, Creutzberg G, Groh B, Mosher T. Biphosphonate therapy for chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Skeletal Radiol.* 2013;42:1777-8.
- Hofmann SR, Roesen-Wolff A, Hahn G, Update Hedrich CM. Cytokine dysregulation in Chronic Nonbacterial Osteomyelitis (CNO). *Int J Rheumatol.* 2012;2012:310206 [consultado el 6 de junio de 2015]. Disponible en <http://www.hindawi.com/journals/ijr/2012/310206/>
- Sharma M, Ferguson PJ. Autoinflammatory bone disorders: Update on immunologic abnormalities and clues about possible triggers. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25:658-64.
- Eleftheriou D, Gerschman T, Sebire N, Woo P, Pilkington CA, Brogan PA. Biologic therapy in refractory chronic non-bacterial osteomyelitis of childhood. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:1505-12.
- Hedrich CM, Hofmann SR, Pablik J, Morbach H, Girschick HJ. Autoinflammatory bone disorders with special focus on chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Pediatr Rheumatol Online J.* 2013;11:47.
- Hedrich CM, Hahn G, Girschick HJ, Morbach H. A clinical and pathomechanistic profile of chronic nonbacterial osteomyelitis/chronic recurrent multifocal osteomyelitis and challenges facing the field. *Expert Rev Clin Immunol.* 2013;9:845-54.
- Khanna G, Sato ST, Ferguson P. Imaging of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Radiographics.* 2009;29:1159-77.
- Fritz J, Tzaribatchev N, Claussen CD, 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;252:842-51.
- Schultz C, Holterhus PM, Seidel A, Jonas S, Barthel M, Kruse K, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18:1008-13.
- Beck C, Morbach H, Beer M, Stenzel M, Tappe D, Gattenlöhner S, et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis in childhood:

- Prospective follow-up during the first year of anti-inflammatory treatment. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R74.
16. Borzutzky A, Stern S, Reiff A, Zurakowski D, Steinberg EA, Dedeoglu F, et al. Pediatric chronic nonbacterial osteomyelitis. *Pediatrics.* 2012;130:e1190-7.
 17. Twilt M, Laxer RM. Clinical care of children with sterile bone inflammation. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23:424-31.
 18. Holden W, David J. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: 2 cases of sacral disease responsive to corticosteroids. *Clin Infect Dis.* 2005;40:616-9.
 19. Rijks EB, Bongers BC, Vlemmix MJ, Boot AM, van Dijk AT, Sakkers RJ, et al. Efficacy and safety of bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta: A systematic review. *Horm Res Paediatr.* 2015;84:26-42.
 20. Ward L, Tricco AC, Phuong P, Cranney A, Barrowman N, Gaboury I, et al. Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;4. CD005324.
 21. Miettunen PM, Wei X, Kaura D, Reslan WA, Aguirre AN, Kellner JD. Dramatic pain relief and resolution of bone inflammation following pamidronate in 9 pediatric patients with persistent chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Pediatr Rheumatol Online J.* 2009;7:2.
 22. Hospach T, Langendoerfer M, von Kalle T, Maier J, Dannecker GE. Spinal involvement in chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) in childhood and effect of pamidronate. *Eur J Pediatr.* 2010;169:1105-11.
 23. Gleeson H, Wiltshire E, Briody J, Hall J, Chaitow J, Sillence D, et al. Childhood chronic recurrent multifocal osteomyelitis: Pamidronate therapy decreases pain and improves vertebral shape. *J Rheumatol.* 2008;35:707-12.
 24. Simm PJ, Allen RC, Zacharin MR. Bisphosphonate treatment in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Pediatr.* 2008;152:571-5.
 25. Kerrison C, Davidson JE, Cleary AG, Beresford MW. Pamidronate in the treatment of childhood SAPHO syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:1246-51.
 26. Kopterides P, Pikazis D, Koufos C. Successful treatment of SAPHO syndrome with zoledronic acid. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2970-3.
 27. Compeyrot-Lacassagne S, Rosenberg AM, Babyn P, Laxer RM. Pamidronate treatment of chronic noninfectious inflammatory lesions of the mandible in children. *J Rheumatol.* 2007;34:1585-9.
 28. Kuijpers SC, de Jong E, Hamdy NA, van Merkesteyn JP. Initial results of the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible with bisphosphonates. *J Craniomaxillofac Surg.* 2011;39:65-8.
 29. Colina M, la Corte R, Trotta F. Sustained remission of SAPHO syndrome with pamidronate: A follow-up of fourteen cases and a review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:112-5.
 30. Roderick M, Shah R, Finn A, Ramanan AV. Efficacy of pamidronate therapy in children with chronic non-bacterial osteitis: Disease activity assessment by whole body magnetic resonance imaging. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:1973-6.
 31. 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.
 32. Deutschmann A, Mache CJ, Bodo K, Zebedin D, Ring E. Successful treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with tumor necrosis factor-alpha blockage. *Pediatrics.* 2005;116:1231-3.
 33. Marangoni RG, Halpern AS. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis primarily affecting the spine treated with anti-TNF therapy. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010;35:E253-6.
 34. Massara A, Cavazzini PL, Trotta F. In SAPHO syndrome anti-TNF-alpha therapy may induce persistent amelioration of osteoarticular complaints, but may exacerbate cutaneous manifestations. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:730-3.
 35. Ben Abdelghani K, Dran DG, Gottenberg JE, Morel J, Sibilia J, Combe B. Tumor necrosis factor-alpha blockers in SAPHO syndrome. *J Rheumatol.* 2010;37:1699-704.
 36. Eisenstein EM, Syverson GD, Vora SS, Williams CB. Combination therapy with methotrexate and etanercept for refractory chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Rheumatol.* 2011;38:782-3.
 37. Wolber C, David-Jelinek K, Udvardi A, Artacker G, Volc-Platzer B, Kurz H. Successful therapy of sacroiliitis in SAPHO syndrome by etanercept. *Wien Med Wochenschr.* 2011;161:204-8.
 38. Wagner AD, Andresen J, Jendro MC, Hülsemann JL, Zeidler H. Sustained response to tumor necrosis factor alpha-blocking agents in 2 patients with SAPHO syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1965-8.
 39. 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.
 40. Huber AM, Lam PY, Duffy CM, Yeung RS, Ditchfield M, Laxer D, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: Clinical outcomes after more than 5 years of follow-up. *J Pediatr.* 2002;141:198-203.