

# Osteomielite crónica multifocal recorrente: série de quatro casos clínicos tratados com bifosfonatos

Ferraria N<sup>1,2,6</sup>, Marques JG<sup>2</sup>, Ramos F<sup>3</sup>, Lopes G<sup>4</sup>,  
Fonseca JE<sup>3,5</sup>, Neves MC<sup>6,7</sup>

ACTA REUMATOL PORT. 2014;39:38-45

## ABSTRACT

**Aim:** To report and describe a series of four cases of chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) and to discuss therapeutic options, particularly bisphosphonate therapy.

**Methods:** Retrospective review of four CRMO cases in two Pediatric Units in Lisbon, between 2005 and 2010.

**Results:** Median age of first CRMO symptoms was 11.3 years (range 9–13). The more affected sites were the metaphysis of the long bones, pelvis and coxofemoral joints. Median number of initial bony lesions for each patient was 2.3 (range 1-3) at onset and 3.8 (range 2-6) during the disease course. All patients failed to respond to NSAIDs therapy. Two patients received corticosteroids, with clinical disease remission in only one of them. All patients received bisphosphonates (alendronate in two and pamidronate in two), all with good clinical response and induction of clinical remission in two of them. After a median follow-up period of 4.3 years (range 4-5), three patients are clinically asymptomatic and one patient remains with chronic residual pain.

**Conclusions:** The treatment of CRMO is not standardized. Bisphosphonate therapy can be of benefit to patients with relapsing symptoms. Randomized controlled multicentric trials are needed to provide better evi-

dence for universal recommendation and definition of bisphosphonate therapy protocol.

**Keywords:** Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis; Bisphosphonate therapy

## RESUMO

**Objetivos:** Apresentar uma série de quatro casos clínicos de osteomielite crónica multifocal recorrente (OCMR). Discutir as abordagens terapêuticas utilizadas, particularizando a terapêutica com bifosfonatos.

**Métodos:** Revisão retrospectiva de quatro casos clínicos de OCMR, seguidos em duas Unidades Pediátricas de Lisboa, entre 2005 e 2010.

**Resultados:** A idade média de início dos sintomas de OCMR foi de 11,3 anos (9-13 anos). Os locais mais frequentemente atingidos foram as metáfises de ossos longos, bacia e articulações coxofemorais. O número médio de lesões iniciais foi 2,3 (1-3) com evolução para 3,8 (2-6) ao longo do curso da doença. Nenhum dos casos respondeu à terapêutica isolada com anti-inflamatórios não esteróides. Dois cumpriram corticoterapia, com remissão da doença apenas num deles. Todos cumpriram terapêutica com bifosfonatos (dois com alendronato e dois com pamidronato) com boa resposta clínica em todos e remissão da doença em dois. Após tempo médio de seguimento de 4,3 anos (4-5 anos), três encontraram-se assintomáticos e um apresenta sintomatologia algica ligeira residual.

**Conclusões:** A abordagem terapêutica nos casos de OCMR com recidivas múltiplas não está protocolada. Os bifosfonatos têm-se apresentado como uma terapêutica eficaz, sendo necessários estudos multicêntricos aleatorizados e controlados para a sua recomendação universal e definição do seu protocolo terapêutico.

**Palavras-chave:** Osteomielite Crónica Multifocal Recorrente; Terapêutica; Bifosfonatos

1. Serviço de Pediatria, Hospital Nossa Senhora do Rosário, Centro Hospitalar Barreiro-Montijo;

2. Unidade de Infeciologia Pediátrica, Serviço de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte

3. Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas, Hospital Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte

4. Serviço de Ortopedia, Hospital Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte

5. Unidade de Investigação em Reumatologia, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

6. Serviço de Ortopedia, Hospital Dona Estefânia, Centro Hospitalar Lisboa Central

7. Unidade de Ortopedia da Criança e do Adolescente, Hospital Cuf Descobertas

## INTRODUÇÃO

A osteomielite crónica multifocal recorrente (OCMR) foi descrita pela primeira vez em 1972 por Giedion *et al*<sup>1</sup>. É uma doença auto-inflamatória que se caracteriza por aparecimento de lesões ósseas recorrentes e multifocais com períodos de exacerbação e remissão. As lesões ósseas assemelham-se a lesões de osteomielite com histologia compatível com quadro inflamatório mas com exames microbiológicos persistentemente negativos.

Está atualmente incluída no grupo das doenças auto-inflamatórias<sup>2</sup> considerando alguns autores que pode constituir o equivalente pediátrico da síndrome SAPHO (Sinovite, Acne, Pustulose, Hiperostose e Osteíte) do adulto<sup>3</sup>. Associa-se, em alguns casos, a outras patologias inflamatórias como doença de Crohn, psoríase, pustulose palmoplantar ou síndrome de Sweet.

A terapêutica de eleição são os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) reservando-se para os casos de recidivas múltiplas os corticóides, bifosfonatos ou imunomoduladores, cujos estudos de eficácia clínica são ainda insuficientes<sup>4-6</sup>. Publicações recentes têm mostrado que os bifosfonatos, com o seu efeito anti-osteo-

clástico e anti-inflamatório, podem constituir uma terapêutica eficaz na OCMR, para controlo sintomático da dor e da progressão da doença<sup>7-11</sup>.

O objectivo deste trabalho consiste na apresentação e análise de uma série de quatro casos clínicos de osteomielite crónica multifocal recorrente. Pretende-se também discutir as abordagens terapêuticas utilizadas, particularizando a terapêutica com bifosfonatos na OCMR.

## MÉTODOS

Revisão de quatro casos clínicos de OCMR seguidos em duas Unidades Pediátricas de Lisboa - Hospital Santa Maria e Hospital Dona Estefânia, entre 2005 e 2010.

O diagnóstico de OCMR foi estabelecido de acordo com os critérios de diagnóstico propostos por Jansson *et al*<sup>12</sup> (Tabela I).

Foram analisados os seguintes parâmetros: idade de início dos sintomas, quadro clínico e sua evolução, exames complementares de diagnóstico e abordagem terapêutica.

## RESULTADOS

Nos quatro casos clínicos de OCMR analisados não se verificou predomínio de sexo (2 ; 2 ). A idade média de início dos sintomas foi 11,3 anos (9-13 anos). O número médio de lesões iniciais foi de 2,3 (1-3) com evolução para 3,8 (2-6) ao longo do curso da doença. Os locais mais frequentemente atingidos foram as metáfises de ossos longos (três casos), a bacia e articulações coxofemorais (três casos), verificando-se ainda envolvimento da clavícula e do esterno num dos casos. Todos os casos cumpriram terapêutica com AINEs, dois casos cumpriram corticoterapia e todos tiveram necessidade de terapêutica com bifosfonatos, tendo sido utilizado alendronato nos dois casos do HDE e o pamidronato nos dois casos do HSM.

Após um tempo médio de seguimento de 4,3 anos (4-5 anos), três encontram-se assintomáticos e um apresenta ainda queixas algícas ligeiras.

A Tabela II resume as características clínicas e abordagem terapêutica dos quatro casos.

Apresentam-se as particularidades da evolução clínica de cada um dos casos:

### CASO CLÍNICO 1

Criança do sexo feminino que inicia, aos nove anos,

#### TABELA I. CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO PARA A OSTEOMIELITE CRÓNICA MULTIFOCAL RECORRENTE, PROPOSTOS POR JANSSON *ET AL*

##### Critérios diagnósticos *major*

- Lesões osteolíticas/escleróticas comprovadas radiologicamente
- Lesões ósseas multifocais
- Pustulose palmoplantar ou psoríase
- Biopsias ósseas estéreis com sinais de inflamação e/ou esclerose

##### Critérios diagnóstico *minor*

- Hemograma e leucograma normais
- Bom estado geral de saúde
- VS e PCR ligeira a moderadamente elevadas
- Curso da doença superior a 6 meses
- Hiperostose
- Associação com outras patologias autoimunes para além de psoríase e pustulose palmoplantar
- Familiar, em primeiro ou segundo grau, com doença auto-inflamatória ou auto-imune

**Diagnóstico de OCMR positivo se 2 critérios *major* ou 1 *major* e 3 *minor***

VS – velocidade de sedimentação; PCR – proteína C reactiva

**TABELA II. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E ABORDAGEM TERAPÊUTICA DOS QUATRO CASOS CLÍNICOS DE OCMR**

	Casos clínicos			
	1	2	3	4
Antecedentes Familiares	irrelevantes	irrelevantes	irrelevantes	Mãe: Psoríase; Avó: Artrite reumatóide
Idade diagnóstico	9 anos	12 anos	11 anos	13 anos
Locais de envolvimento	Metáfise fémur esq Isquion esq Clavícula dta Esterno Metáfise úmero dto Acetábulo dto	Isquion dto Trocanter fémur dto Trocanter fémur esq	Metáfise tibia dta Metáfise rádio dto	Metáfise fémur esq Diáfise tibia esq Acetábulo esq Íliaco esq
Doença associada	Doença de Crohn	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma
AINE	Indometacina	Ibuprofeno Indometacina	Ibuprofeno Naproxeno	Ibuprofeno Naproxeno
Corticóide	Não	Não	Prednisolona 1mg/kg/dia	Prednisolona 1mg/kg/dia
Bifosfonato	Alendronato 70 mg/semanal	Alendronato 70 mg/semanal	Pamidronato 1mg/kg/dia – 3 dias; perfusão 3/3 meses	Pamidronato 1mg/kg/dia – 1 dia; perfusão única
Bifosfonato – duração	12 meses	9 meses	12 meses (3 ciclos)	Perfusão única
Bifosfonato – resposta	Melhoria clínica + radiológica após 4 meses	Melhoria clínica após 3 meses	Melhoria clínica após o 1º ciclo	Permitiu redução dos corticóides
Efeitos secundários	Nenhum descrito	Nenhum descrito	Síndrome “influenza-like” e hipocalcémia ligeira com pamidronato	Síndrome “influenza-like”
Período seguimento	5 anos	4 anos	4 anos	4 anos
Quadro clínico actual	Queixas álgicas ligeiras e intermitentes no braço direito	Sem queixas álgicas	Sem queixas álgicas	Sem queixas álgicas

AINE – anti-inflamatórios não esteróides

claudicação da marcha com coxalgia. A radiografia da bacia e membros inferiores mostrou lesões osteolíticas no fémur e isquion esquerdos. A tomografia computadorizada (TC) e a cintigrafia óssea revelaram lesões ósseas multifocais osteolíticas com actividade intensa a nível da clavícula direita e do isquion e fémur esquerdos. Analiticamente, apresentava ligeiro aumento dos parâmetros inflamatórios: proteína C reactiva (PCR) de 1,98mg/dL e velocidade de sedimentação (VS) de 50 mm/h. As biopsias das lesões revelaram alterações inflamatórias compatíveis com osteomielite crónica,

com exames culturais negativos.

Aos 10 anos, por agravamento das queixas álgicas a nível da clavícula direita repetiu cintigrafia óssea que mostrou três locais de hiperfixação “de novo”, no esterno, úmero e articulação coxofemoral direitos (Figura 1). Iniciou, nessa altura, terapêutica com indometacina com boa resposta clínica.

Aos 14 anos teve novo episódio de agravamento clínico sem resposta com a indometacina, pelo que iniciou terapêutica com alendronato na dose de 70 mg/semana. Clinicamente houve regressão marcada das



**FIGURA 1.** Cintigrafia óssea (caso 1): Observam-se sinais de hiperfixação em múltiplas localizações ósseas – clavícula direita, isquion e fémur esquerdos; diáfise distal do úmero direito, articulação coxofemoral direita

queixas álgicas ósseas bem como discreta melhoria radiológica, quatro meses após início de terapêutica com alendronato. Actualmente, após um ano de terapêutica, não se verificou recidiva da doença, persistindo discretas queixas álgicas intermitentes a nível do braço direito.

Recentemente, por queixas de epigastralgias e alterações do trânsito intestinal, iniciou seguimento em Gastroenterologia Pediátrica, tendo sido estabelecido diagnóstico de doença de Crohn.

### CASO CLÍNICO 2

Adolescente do sexo feminino que inicia, aos 12 anos, coxalgia direita. Radiologicamente apresentava lesão osteolítica do grande trocanter e isquion direitos. A TC confirmou as lesões osteolíticas visíveis na radiografia

e a cintigrafia óssea revelou hiperfixação focal segmentar inferior do grande trocanter do fémur e do isquion. Analiticamente, de referir apenas VS de 63 mm/h e PCR de 1,93mg/dL. Realizou biópsia óssea das lesões cujo exame histológico mostrou alterações compatíveis com processo de osteomielite crónica, com exames culturais negativos.

Foi colocada hipótese diagnóstica de OCMR e iniciou terapêutica com ibuprofeno. Por agravamento das queixas, cerca de 6 meses depois, repetiu radiografia que mostrou irregularidade sobre o grande trocanter direito com reacção periosteal significativa; e cintigrafia óssea que revelou aumento da hiperfixação a nível do trocanter e isquion direitos, com hiperfixação “de novo” no grande trocanter esquerdo. Foi então alterada terapêutica anti-inflamatória para indometacina com boa resposta clínica. Por reagramento clínico aos 14 anos, foi proposto início de terapêutica com alendronato na dose de 70mg/semana, que mantém há 9 meses, com regressão significativa das queixas álgicas cerca de três meses após o início da terapêutica.

### CASO CLÍNICO 3

Adolescente do sexo masculino, que inicia, aos 11 anos, quadro de dor associado a tumefacção da extremidade distal da perna direita. A radiografia mostrou lesão compatível com osteomielite da metáfise distal da tibia direita. Analiticamente apresentava VS de 95mm e PCR de 2,5 mg/dL, sem outras alterações. Iniciou terapêutica antibiótica com flucloxacilina, com melhoria das queixas álgicas mas persistência da tumefacção. Cerca de 8 meses depois, aparecimento de dor e tumefacção a nível do punho direito, com radiografia compatível com lesão de osteomielite focal da extremidade distal do rádio direito. A TC realizada mostrou imagens compatíveis com osteomielite com sinais de actividade (Figura 2). A biopsia óssea das lesões revelou processo de osteomielite crónica ativa, com exames culturais negativos. Iniciou terapêutica com ibuprofeno com melhoria clínica ligeira, mantendo dor e tumefacção a nível da extremidade distal do antebraço direito, pelo que alterou a terapêutica anti-inflamatória para naproxeno.

Por persistência das queixas no antebraço inicia, aos 12 anos, corticoterapia com prednisolona na dose de 1mg/kg/dia, notando-se melhoria clínica imediata, mas com reagramento na fase de desmame da corticoterapia. Foi assim proposto, aos 13 anos, início de terapêutica com pamidronato com o esquema terapêutico de 1mg/kg/dia (60 mg) durante 3 dias, com ciclos de



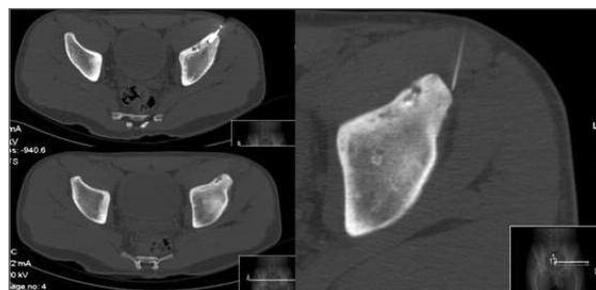
**FIGURA 2.** TC do punho e terço distal do antebraço direitos (caso 3): Observa-se expansão óssea do rádio, com espessamento da cortical e, na união do terço médio com o distal, irregularidade do contorno e presença de pequenas imagens osteolíticas intracorticais. Na face palmar do antebraço lâmina líquida adjacente à face palmar do rádio, com cerca de 6 mm de espessura e com extensão longitudinal de cerca de 7 cm. Estes aspectos são compatíveis com osteomielite com sinais de atividade

3 em 3 meses. Cumpriu três ciclos de pamidronato com melhoria clínica e analítica. De referir, como efeitos secundários da terapêutica, síndrome “*influenza-like*” ligeiro e auto-limitado após a primeira perfusão de pamidronato, e hipocalcemia ligeira (cálcio sérico - 2 mmol/L) controlada com cálcio oral.

Actualmente, cerca de um ano após suspensão da terapêutica com pamidronato mantém-se clinicamente estável, sem recidivas da doença.

#### CASO CLÍNICO 4

Adolescente do sexo masculino, que inicia, aos 13 anos, episódios recorrentes de dificuldade na marcha com coxalgia esquerda e febre baixa, com duração de cerca de 3 a 4 dias e períodos intercríticos de um mês. A radiografia mostrou lesão óssea mal definida ao nível do ilíaco esquerdo. Realizou cintigrafia óssea que mostrou hiperfixação no 1/3 superior do fémur, diáfise da tibia e região supra-acetabular esquerdos. A TC (Figura 3) e RM mostraram espessamento e grande heterogeneidade da cortical anterior da asa do ilíaco, com imagens osteolíticas infracentimétricas intracorticais. A biopsia da lesão foi compatível com processo inflamatório com múltiplas lesões osteolíticas; os exames culturais foram negativos. Analiticamente apresentava VS



**FIGURA 3.** TC Bacia (caso 4): observa-se espessamento e grande heterogeneidade da cortical interna da asa do ilíaco esquerdo, com diminutas imagens osteolíticas intracorticais. Estes aspetos são compatíveis com osteomielite com sinais de atividade

de 67mm/h e PCR de 6,3mg/dL.

Iniciou terapêutica com ibuprofeno com melhoria ligeira das queixas, mas por agravamento e aumento da frequência das crises, aos 15 anos, alterou terapêutica anti-inflamatória para naproxeno, com boa resposta.

Repetiu cintigrafia aos 16 anos, que mostrou regressão da hiperfixação inicial da tibia, mantendo hiperfixação do ilíaco esquerdo sobretudo na região acetabular e segmentos adjacentes à cabeça do fémur. Por envolvimento potencial da cabeça femoral, iniciou terapêutica com prednisolona na dose de 1mg/kg/dia com regressão completa das queixas e normalização da imagiologia obtida por cintigrafia, TC e RM. Iniciou desmame lento da prednisolona e manteve-se clinicamente assintomático até atingir uma dose diária de prednisolona inferior a 10mg, motivo pelo qual, apesar de não ter documentação imagiológica de recidiva, efetuou terapêutica com 60mg de pamidronato em dose única com alívio sintomático, permitindo retomar a redução progressiva da dose de prednisolona. O único efeito adverso da infusão do pamidronato foi um síndrome “*influenza-like*” auto-limitado.

#### DISCUSSÃO

A OCMR é uma patologia pouco frequente, sendo responsável por 2 a 5% dos casos de osteomielite<sup>13,14</sup>. Tem uma maior incidência na faixa etária dos 8 aos 12 anos com um pico aos 10 anos de idade<sup>13,14</sup>, dados semelhantes aos encontrados nesta série de casos. Apesar de não se verificar predominância de sexo nesta série, está descrita na literatura uma relação sexo feminino: masculino de 5:1<sup>13,14</sup>.

O número médio de lesões ao longo da evolução da doença foi, nesta série, de 3,8, o que está de acordo com dados apresentados em outras séries de casos<sup>14-16</sup>. Os locais atingidos foram as metáfises dos ossos longos, a bacia e coxo-femorais, a clavícula e o esterno, reflectindo o descrito na literatura<sup>17,18</sup>. Outras localizações já foram descritas, tais como corpos vertebrais e mandíbula. É frequente, mas não obrigatório, ocorrer uma simetria das lesões ósseas<sup>17,18</sup>.

Foram pedidos, em todos os casos, exames de imagem e biopsias ósseas, exames importantes para estabelecer o diagnóstico diferencial da OCMR com a osteomielite aguda e sub-aguda, osteoma osteóide, neoplasias malignas, histiocitose X e granuloma eosinofílico. Radiologicamente, na OCMR, são evidentes lesões líticas multifocais com bordos escleróticos e, em estádios mais avançados, hiperostose e reacção periosteal. O estudo radioisotópico é útil no sentido de identificar lesões clinicamente silenciosas<sup>19</sup>.

Todos os doentes cumpriram terapêutica com AINÉs. Os AINÉs são a terapêutica de eleição, embora não haja sempre resposta clínica ou radiológica. Os mais utilizados são o diclofenac, indometacina e naproxeno<sup>20,21</sup>.

Nos casos com recidivas constantes, pode ser considerada terapêutica com corticoides, imunomoduladores e bifosfonatos. Na nossa série de casos, nenhum dos doentes respondeu à terapêutica isolada com anti-inflamatórios. Dois doentes recorreram à terapêutica com corticoides. A corticoterapia parece ter boa resposta clínica nos casos de OCMR refractários à terapêutica com anti-inflamatórios<sup>13,22-24</sup>. No entanto, a dose habitualmente usada na OCMR é elevada, estando associada a efeitos adversos significativos, limitando o seu uso crónico. A maioria dos casos relatados utiliza um esquema curto de prednisolona 1 a 2 mg/kg/dia durante 1 semana, com posterior desmame gradual lento, mantendo-se, em alguns casos, uma dose baixa de corticoide oral contínua<sup>24</sup>. Está ainda relatada, em alguns casos refratários, a utilização de esquema curto de pulsos de metilprednisolona intravenosos<sup>22</sup>, não existindo nenhum protocolo definido para este esquema de corticoterapia.

Nesta série de casos, apenas um dos doentes sob corticoterapia revelou boa resposta clínica com remissão completa da sintomatologia, ocorrendo no entanto necessidade de manter uma dose baixa contínua que só foi possível continuar a reduzir utilizando terapêutica com pamidronato endovenoso.

Todos doentes recorreram à terapêutica com bifos-

fonatos, com melhoria clínica marcada, dois deles com remissão total da doença. Os bifosfonatos, pelo seu efeito anti-osteoclástico contribuem para uma redução da expansão da lesão óssea<sup>25,26</sup> e têm-se revelado uma terapêutica útil na redução das queixas e na indução de remissão da doença. Vários casos isolados e séries de casos publicados<sup>7-11,25-29</sup> sugerem uma rápida melhoria clínica após terapêutica com bifosfonatos, validando a eficácia terapêutica dos mesmos na OCMR<sup>30,31,32</sup>. Na literatura está relatada uma experiência significativa com uso de pamidronato na OCMR<sup>7,9,11,27,28</sup> com alguns relatos do uso do alendronato<sup>29</sup>. Não existem protocolos consensuais para a utilização de pamidronato, havendo relatos de vários esquemas terapêuticos<sup>7,9,11,27,28</sup>. O esquema terapêutico mais comumente utilizado é o recomendado para a terapêutica da osteogénese imperfeita: ciclos de 3 dias consecutivos de 1 mg/kg/dia de pamidronato, cada 3 meses, até resolução clínica, como o esquema utilizado no caso clínico<sup>328,33</sup>.

Os efeitos secundários mais frequentemente encontrados são hipocalcémia ligeira e síndrome “*influenza-like*” com o pamidronato, tal como aconteceu em dois dos nossos doentes, não estando descritos efeitos adversos graves em nenhuma das séries ou casos relatados<sup>7-11,27,28</sup>.

No entanto, estão relatados apenas séries com pequeno número de casos clínicos com utilização de bifosfonatos, a maioria durante um curto espaço de tempo, sendo que existem relatos de recrudescência da doença após utilização prolongada de terapêutica com bifosfonatos<sup>34</sup>. Estudos clínicos aleatorizados e controlados são necessários, para recomendação universal da terapêutica com bifosfonatos.

A OCMR tem, globalmente, um prognóstico favorável, com tempo médio de duração da actividade da doença relatado entre 2 a 5,7 anos<sup>13,16</sup>. Várias séries de casos descrevem, no entanto, persistência crónica de sintomatologia algica em 25% a 51,7% dos casos, principalmente nos casos com maior número de lesões<sup>13,16</sup>. Na nossa série de casos, com tempo médio de seguimento da doença de 4,3 anos, três doentes entraram em remissão da doença após uma média de 2,9 anos, persistindo, no caso 1, sintomatologia algica articular 5 anos após o diagnóstico da doença. Neste caso foi estabelecido recentemente o diagnóstico de doença de Crohn. A associação de OCMR com doença inflamatória intestinal está descrita na literatura<sup>35-38</sup> e parece envolver cerca de 10% dos doentes com OCMR. Geralmente as lesões ósseas precedem a sintomatologia

intestinal como no caso apresentado<sup>32</sup>.

Esta associação com a doença de Crohn foi inicialmente interpretada como uma manifestação intestinal de uma artropatia inflamatória, sugerindo a classificação inicial da OCMR como uma patologia do espectro das espondiloartropatias juvenis<sup>38</sup>. No entanto, uma série de fatores discordantes, tais como a ausência da associação com HLA B27<sup>12,39</sup>, levaram ao abandono desta classificação. A evidência recente classifica a OCMR no grupo das doenças auto-inflamatórias<sup>2</sup> no qual também se pode classificar a doença de Crohn, sugerindo que estas duas doenças partilham vias comuns na desregulação da imunidade inata e da inflamação.

## CONCLUSÃO

A osteomielite crônica multifocal recorrente é uma doença auto-inflamatória rara da infância e adolescência, com particularidades de apresentação e evolução clínica que devem ser conhecidas por Pediatras, Ortopedistas e Reumatologistas.

A abordagem terapêutica nos casos de recidivas múltiplas não está protocolada. Nesta série de casos, os bifosfonatos apresentaram-se como uma terapêutica eficaz, sem efeitos adversos que tenham motivado a sua interrupção, sendo necessários estudos multicêntricos aleatorizados e controlados para a sua recomendação universal e definição do seu protocolo terapêutico.

## CORRESPONDENCE TO

Nélia Alexandra Mendes Ferraria  
Avenida Movimento das Forças Armadas,  
2830-094 Barreiro  
E-mail: neliaferraria@gmail.com

## REFERÊNCIAS

- Giedion A, Holthusen W, Masel LF, Vischer D. Subacute and chronic "symmetrical" osteomyelitis. *Ann Radiol* 1972; 15:329-342.
- Philip J, Hashkes, Ori Toker. Autoinflammatory syndromes. *Pediatr Clin N Am* 2012; 59: 447-470
- Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF, Beraneck L, Kaplan G, Prost A. Acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome. Results of a national survey of 85 cases. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1987; 54:187-196.
- Eisenstein EM, Syverson GD, Vora SS, Williams CB. Combination therapy with methotrexate and entanercept for refractory chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Rheumatol* 2011; 38:782-783.
- Marangoni RG, Halpern AS. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis primarily affecting the spine treated with anti-TNF therapy. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35:253-256.
- Deutschmann A, Mache CJ, Bodo K, Zebedin D, Ring E. Successful treatment of Chronic recurrent multifocal osteomyelitis with tumor necrosis factor-alpha blockade. *Pediatrics* 2005; 116:1231-1233.
- 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;169:1105-1111
- De Cunto A, Maschio M, Lepore L, Zennaro F. A case of chronic recurrent multifocal osteomyelitis successfully treated with neridronate. *J Pediatr* 2009; 154:154-155
- Gleeson H, Wiltshire E, Briody J, Hall J, Chaitow J, Sillence D, Cowell C, Munns C. Childhood chronic recurrent multifocal osteomyelitis: pamidronate therapy decreases pain and improves vertebral shape. *J Rheumatol* 2008; 35:707-712
- Simm PJ, Allen RC, Zacharin MR. Bisphosphonate treatment in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Pediatr* 2008;152:571-575.
- Compeyrot-Lacassagne S, Rosenberg AM, Babyn P, Laxer RM. Pamidronate treatment of chronic noninfectious inflammatory lesions of the mandible in children. *J Rheumatol* 2007;34:1585-1589.
- Jansson A, Renner ED, Ramser J, et al. Classification of non-bacterial osteitis: retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. *Rheumatology* 2007; 46:154-160.
- Huber AM, Lam PY, Duffy CM et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: clinical outcomes after more than five years of follow-up. *J Pediatr* 2002; 141:198-203.
- McKenna Vozzelli K, Butman L. Osteomyelitis and suppurative arthritis. In: Gershon. *Infectious Diseases of Children*. St. Louis: Mosby Inc, 2004: 290-301.
- Schultz C, Holterhus PM, Seidel A et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:1008-1013.
- Catalano-Pons C, Comte A, Wipff J et al. Clinical outcome in children with chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Rheumatology* 2008; 47:1397-1399.
- Dabov G. Osteomyelitis. In: Canale T. *Cambell's operative orthopaedics*. St. Louis: Mosby Inc, 2003: 661-684.
- Carr AJ, Cole WG, Robertson DM, Chow CW. Chronic multifocal osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Br* 1993; 75:582-591.
- Khanna G, Sato TS, Ferguson P. Imaging of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Radiographics* 2009;29:1159-77
- Abril JC, Ramirez A. Successful treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with indomethacin: a preliminary report of five cases. *J Pediatr Orthop* 2007; 27:587-591.
- Brilakis E, Aggouris K, Potamis N, Gkiokas A. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis- Case report on a 5-year follow-up and review. *EXXOT* 2009; 60:41-47
- Holden W, David J. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: two cases of sacral disease responsive to corticosteroids. *Clin Infect Dis* 2005; 40:616-619
- Ishikawa-Nakayama K, Sugiyama E, Sawazaki S et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis showing marked improvement with corticosteroid treatment. *J Rheumatol* 2000; 27:1318-1319
- Hermann J Girschick, Christiane Zimmer, Guenter Klaus, Kassa Darge, Anke Dick, Henner Morbach. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: what is it and how should it be treated? *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2007; 3: 733-738
- Toussiroit E, Wending D. Anti-inflammatory treatment with bis-

- phosphonates in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:340-345.
26. Hewitt RE, Lissina A, Green AE, Slay ES, Price DA, Sewell AK. The bisphosphonate acute phase response: rapid and copious production of proinflammatory cytokines by peripheral blood gd T cells in response to aminobisphosphonates is inhibited by statins. *Clin Exp Immunol* 2005; 139:101-111.
  27. Siebel M, Farahmand I, Ziegler R. Successful treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with intravenous bisphosphonates. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107-115.
  28. Paivi MH, Miittunen, Xingchang Wei, Deepak Kaura, Walid Abou Reslan, Alberto Nettel Aguirre, James D Kellner. 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, Published online first: 12 January 2009 doi:10.1186/1546-0096-7-2
  29. Chun CS. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis of the spine and mandible: case report and review of the literature. *Pediatrics* 2004; 113:380-384
  30. Twilt M, Laxer RM. Clinical care of children with sterile bone inflammation. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:424-431
  31. Ferguson PJ, Sandu M. Current understanding of the pathogenesis and management of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14(2):130-141
  32. Handly B, Moore M, Creutzberg G, Groh B, Mosher T. Bisphosphonate therapy for chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Skeletal Radiol* 2013;42:1777-1778.
  33. Wipff J, Adamsbaum C, Kahan A, Job-Deslandre C. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Joint Bone Spine* 2011;78:555-560.
  34. Gleeson H, Wiltshire E, Briody J, et al. Childhood chronic recurrent multifocal osteomyelitis: pamidronate therapy decreased pain and improves vertebral shape. *J Rheumatol* 2008; 35: 707-712
  35. Bognar M, Blake W, Agudelo C. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis associated with Crohn's disease. *Am J Med Sci* 1998; 315:133-135.
  36. Bousvaros A, Marcon M, Treem W, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis associated with chronic inflammatory bowel disease in children. *Dig Dis Sci* 1999;44: 2500-2507.
  37. Carpenter E, Jackson MA, Friesen CA, Scarbrough M, Roberts CC. Crohn's associated chronic recurrent multifocal osteomyelitis responsive to infliximab. *J Pediatr* 2004; 144:541-544.
  38. Schilling F, Marker-Hermann E. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in association with chronic inflammatory bowel disease: enteropathic CRMO. *Z Rheumatol* 2003;62:527-538
  39. Coinde E, David L, Cottalorda J, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: a report of 17 cases. *Arch Pediatr* 2001; 8:577-583

## IMM RHEUMATOLOGY SERIES – IAIN MCINNES

Lisboa, Portugal  
26 de Maio de 2014