

OSTEOMIELITIS CRÓNICA MULTIFOCAL RECURRENTE: A PROPÓSITO DE UN CASO

Nicole Desirée González-Zeledón (1), Carlos Miguel Angelats-Romero (1),
Jose Miguel Sequi-Sabater (2), Nelson Orta-Sibú (1,3), Jose Miguel Sequi-Canet (1)

Recibido: 18-05-2021
Aceptado: 15-08-2021

RESUMEN

La Osteomielitis Crónica Multifocal Recurrente (OMCR), patología auto inflamatoria, cursa con inflamación ósea aseptica y clínica multisistémica. Se presenta un caso pediátrico con dolor articular intermitente/periódico de un año de evolución.

Esta patología es idiopática, se cree que estén involucrados factores genéticos, inmunes y ambientales. Son típicas las exacerbaciones con periodos de remisión espontánea o persistencia de síntomas inflamatorios: dolor, tumefacción y aumento de la sensibilidad ósea. El diagnóstico se basa en sospecha clínica con negatividad de cultivos y exclusión de otros diagnósticos. La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) es clave para el diagnóstico complementada, con biopsia.

El tratamiento de primera línea son los antiinflamatorios no esteroideos (AINES); si no hay respuesta se pueden utilizar: bifosfonatos, metotrexato, sulfasalazina, colchicina o inhibidores del TNF α e interleucinas. Su pronóstico es variable y un diagnóstico temprano puede prevenir complicaciones.

Palabras clave: Osteomielitis Crónica Multifocal Recurrente; osteomielitis no bacteriana; artritis crónica

Arch Venez Puer Ped 2021; 84(2): 57 - 63

Multifocal recurrent chronic osteomyelitis: report of a case

SUMMARY

Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO) is an autoinflammatory disease which presents with aseptic bone inflammation and multisystemic symptoms. A pediatric case is presented, with one year history of intermittent/periodic pain. The etiology of this pathology is unknown, but genetic, immune, and environmental factors are believed to be involved. Exacerbations and periods of remission or persistence of symptoms such as pain, swelling, and increased sensitivity of bone areas are typical. The diagnosis is based on clinical bases, negative cultures and exclusion of other diagnoses. Magnetic Resonance Imaging (MRI) is the the most important test, ideally complemented with the bone biopsy.

The first-line treatment are Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs (NSAID). Lack of response could determine use of either bifosphonates, methotrexate, sulfasalazine, colchicine, TNF α inhibitors and interleukins. The prognosis is uncertain and early diagnosis can prevent complications,

Key words: Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis; Non-bacterial osteomyelitis; chronic arthritis

Arch Venez Puer Ped 2021; 84(2): 57 - 63

INTRODUCCIÓN

La Osteomielitis Crónica Multifocal Recurrente (OCMR) u Osteomielitis Crónica No Bacteriana (OCNB) es una entidad poco frecuente en la edad pediátrica o en la adolescencia (1). Es un desorden inflamatorio que afecta principalmente huesos largos, esternón, pelvis y columna vertebral (1,2). Es idiopática, pero se cree que están involucrados

factores genéticos, inmunológicos y ambientales (1-5) y tiene exacerbaciones y periodos de remisión, o persistencia de síntomas inflamatorios: dolor, tumefacción y aumento de la sensibilidad de áreas óseas (2-6).

Se reporta el caso de un paciente de 5 años y 11 meses de edad, con dolor articular intermitente y tumefacción de rodillas, de un año de evolución, que impide la flexo-extensión completa, que no mejora con ibuprofeno a dosis de 40 mg/Kg/día/, afectando posteriormente la articulación esternoclavicular izquierda. Los episodios duran 3-4 días, la mayoría nocturnos. Niegan otros síntomas como fiebre, exantema, dolor abdominal o pérdida de peso. Radiografías de rodillas normales y se egresa inicialmente como un caso de dolores inespecíficos asociados a crecimiento. Un mes más tarde presenta dolor y tumefacción de articulación esternoclavicular izquierda (Figura 1) que no mejora con antiinflamatorios no esteroideos (AINES); se realizan pruebas de laboratorio: conteo de glóbulos blancos, eritrosedimentación y Proteína C reactiva con resultados normales. En los estudios de autoinmunidad: ANA positivo 2.0 ratio/cociente y una IgA <2,0 mg/dl. Serología infecciosa: Mantoux negati-

(1) Servicio de Pediatría, Hospital Universitario "Francisco de Borja" (Gandía, Valencia, España)

<https://orcid.org/0000-0001-5382-3877>

(2) Servicio de Reumatología, Hospital Universitario "Reina Sofía". (Córdoba, España)

(3) Profesor Visitante, Hospital Universitario "Francisco de Borja" (Gandía, Valencia, España), Profesor Titular, Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela.

Nicole Desirée González-Zeledón: <https://orcid.org/0000-0001-5382-3877>

Carlos Miguel Angelats-Romero: <https://orcid.org/0000-0003-1389-6646>

Jose Miguel Sequi-Sabater: <https://orcid.org/0000-0001-8437-1623>

Nelson Orta-Sibú: <https://orcid.org/0000-0003-3725-498X>

Jose Miguel Sequi-Canet: <https://orcid.org/>

Autor de correspondencia: Nicole D González
Correo Electrónico: nicole.desi595@gmail.com

vo y fueron positivos los Anticuerpos de IgG anti-Rubéola y Anticuerpos anti-EBNA (Virus de Epstein-Barr).

Radiografía de región clavicular izquierda descarta fractura y ecografía sobre el área afectada, a nivel del tercio medio-proximal de la clavícula, muestra aumento de partes blandas periarticulares, de 2,1x3,1 cms, con patrón hiperecogénico y pérdida de los límites anatómicos ecográficos.

Se diagnostica posible artritis idiopática juvenil oligoarticular, con artritis esternoclavicular izquierda y déficit de IgA; dada la falta de mejoría se refiere al servicio de reumatología infantil. Se repite analítica y estudio de autoinmunidad siendo todo normal incluyendo anticuerpos antinucleares y confirmándose el déficit de IgA (< 4 mg/dl).

Se realiza nueva radiografía de clavícula, destacando en tercio proximal reacción perióstica compacta que produce marcado ensanchamiento, y en ecografía se confirma la lesión en la zona y se descarta la presencia de colecciones líquidas. Tomografía Axial Computarizada (TAC) de clavícula izquierda, muestra lesión ósea abigarrada compuesta por un centro lítico, mal definido, adyacente al núcleo epifisario cartilaginoso, con un componente periférico escleroso y reacción perióstica compacta con deformidad y marcado ensanchamiento. Resonancia magnética nuclear (RMN) de la región esternoclavicular confirma estos hallazgos (Figura 2). Se realizó Resonancia Magnética de cuerpo entero, observándose en articulación sacroilíaca focos de hiperintensidad de señal bilaterales y simétricos (Figura 3). En el fémur proximal derecho se identificó en la porción del cuello femoral adyacente al trocánter mayor la presencia de edema infiltrativo medular a nivel de metáfisis y pequeño foco de infiltración en trocánter mayor izquierdo y, en ambas tibias se encontraron focos infiltrativos similares a los anteriores en metáfisis distales. No todas las lesiones se asocian a engrosamiento o presencia de masas de partes blandas.

La clínica y estudios de imagen son compatibles con el diagnóstico de Osteomielitis Crónica Multifocal Recurrente, y a falta de respuesta a los AINES, se valora iniciar terapia con Pamidronato. Sin embargo, por la presencia de caries dentales múltiples se descartó su uso hasta la realizar el tratamiento odontológico pertinente, por lo cual se continua manejo con ibuprofeno asociándose indometacina (25 mg /día) durante 2 semanas, con mejoría clínica de la tumefacción esterno-clavicular izquierda.

Dos meses después de haberse establecido el diagnóstico y una vez tratadas las caries dentales se inicia tratamiento con Pamidronato. Se administraron 8 dosis a lo largo de tres años, con periodos de remisión de la clínica y otros de empeoramiento con aparición de nuevos focos dolorosos en cadera y pie derechos.

Durante la última revisión refiere que hace vida normal

y a la exploración no se encuentran puntos dolorosos por lo que, dado que en la RMN de cuerpo entero de control no se observan lesiones activas, se decide alta luego de 3 años de tratamiento; actualmente la paciente se encuentra libre de síntomas.

DISCUSIÓN

La OCMR es una condición auto inflamatoria aséptica del sistema músculo esquelético que se observa en pediatría entre los 7-12 años de edad. Predomina en el sexo femenino 3:1. (1-6). No se tiene claro la fisiopatología de la enfermedad, se cree que se encuentran involucrados aumento en la producción de interleucina IL6 y factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, así como disminución de la producción de IL10, IL9 e IL20, y alteración de los receptores de membrana TLR4 Y MAPK, favoreciendo de esta forma alteraciones a nivel del inflamósoma que llevan a aumento en la expresión de IL1b conllevando al final, por medio de la interacción con los receptores ligando del factor nuclear Kappa B (RANKL), a la diferenciación y activación de los osteoclastos (1-7)

La clínica consiste en tumefacción, aumento de la sensibilidad en la región involucrada y dolor que tiende a empeorar por la noche con o sin fiebre. Puede estar relacionada con Síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis), Síndrome MAJEED (Anemia, fiebre, osteítis, artralgiyas y dermatitis neutrofílica) y déficit del antagonista del receptor de IL-1 y Síndrome DIRA (Pustulosis, distrés respiratorio, lesiones en mucosa oral, artritis y osteomielitis multifocal) (3-4). Los estudios de laboratorio pueden ser normales o revelar alteraciones en eritrosedimentación, proteína C reactiva, o en hemograma y en algunos casos se encuentra elevado el TNF alfa (7,8). Afecta más frecuentemente a las metáfisis de los huesos largos (fémur, tibia y peroné), clavícula y cuerpos vertebrales. En menor grado se afectan: mandíbula, pelvis y huesos pequeños de manos y pies (6).

En la radiografía usualmente se observan lesiones osteolíticas rodeadas de tejido esclerótico, aunque en estadios tempranos puede ser normal. Las lesiones a nivel de la clavícula y mandíbula tienden a tener una apariencia más esclerótica, aunque las manifestaciones radiológicas pueden variar.

Es necesario estudio de cuerpo entero para identificar tanto las lesiones sintomáticas como asintomáticas, y confirmar la naturaleza multifocal de la enfermedad. La RMN es la modalidad de imagen más sensible para el diagnóstico; durante el estudio se logran observar zonas hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 secundarias al edema medular óseo

TABLA 1. Criterios de Jansson. Confirmación con 2 criterios mayores o 1 criterio mayor con 3 menores.

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

Tomado de referencia 5

TABLA 2. Criterios de Bristol. Confirmación con los criterios requeridos (1 y 2) más con uno de los adicionales, ya sea a o b.

Requeridas
<p>1. Clínica típica (Dolor óseo +/- hinchazón sin signos de afectación sistémica o de infección).</p> <p>2. Presencia de los típicos hallazgos radiográficos (Preferencia STIR RM con presencia edema óseo +/- expansión ósea, áreas líticas y reacción perióstica o ya sea por radiografía simple la presencia de áreas líticas, esclerosis y nuevas formaciones óseas)</p>
Adicionales
<p>A. Más de un hueso afecto (o solo la clavícula) sin aumento significativo de PCR (<30 g/L).</p> <p>B. Afectación unifocal que no sea la clavícula, o PCR >30, con presencia en biopsia ósea de cambios inflamatorios (células plasmáticas, osteoclastos, fibrosis, o esclerosis) sin crecimiento bacteriano siempre y cuando no esté en tratamiento con antibióticos.</p>

Tomado de referencia 8.

TABLA 3. Diagnostico diferencial de OMCR.

ENTIDAD	CLÍNICA	LABORATORIO	PRUEBAS DE IMAGEN
Artritis Crónica (Forma oligoarticular es la más frecuente, es decir que afecta a menos de 5 articulaciones).	<p>-Articulación Hinchada, sensible y/o caliente.</p> <p>-Dolor articular.</p>	<p>-Presencia anticuerpos antinucleares (ANA).</p> <p>-La presencia de anemia, VSG o proteína C reactiva (PCR) elevada se asocia con un mayor riesgo de una afectación poliarticular.</p>	<p>-Radiografía: Aumento inicial de partes blandas y el ensanchamiento del espacio articular.</p> <p>Con el tiempo pueden aparecer erosiones/pseudoquistes/periostitis/osteoporosis.</p>
Osteomielitis crónica bacteriana	<p>- Clínica constitucional (Irritabilidad, pérdida de peso).</p> <p>-Calor e hinchazón en la estructura ósea afectada.</p> <p>-Limitación funcional en extremidad afectada (cojear y/ o negatividad a caminar, gatear, sentarse o soportar peso).</p>	<p>- Elevación reactante fase aguda (VSG, PCR).</p> <p>-Aislamiento del patógeno mediante muestra a nivel óseo, del líquido subperióstico, articular o de sangre.</p>	<p>-Radiografía: Afectación profunda de tejidos blandos en los primeros 3 días tras inicio de la clínica.</p> <p>Reacción perióstica y lítica-esclerótica es estadios avanzados.</p>
Linfoma de Hodgkin	<p>-Adenopatía (Cervical, supraclavicular y/o axilar más frecuentemente).</p> <p>-Masa mediastínica.</p> <p>-Cuadro constitucional (Pérdida de peso, fatiga, fiebre, anorexia) acompañado de dolor óseo.</p>	<p>-Alteraciones varía según órgano afectado, de rutina se solicita ante la sospecha conteo de glóbulos blancos, VSG, LDH, pruebas de función hepática y renal.</p>	<p>-Radiografía: Las lesiones óseas tempranas tienden a ser líticas. A nivel de columna es típico observar erosión anterior o anterolateral de los cuerpos vertebrales por la ampliación de los ganglios linfáticos paravertebrales.</p>

TABLA 3. Diagnostico diferencial de OMCR.

ENTIDAD	CLÍNICA	LABORATORIO	PRUEBAS DE IMAGEN
Leucemia linfoblástica aguda (LLA)/ Leucemia linfoblástica (LBL)	<ul style="list-style-type: none"> -Hepatomegalia y/o esplenomegalia. -Cuadro constitucional y/o dolor óseo que tiende a despertarlo por la noche. -Distensión y/o dolor abdominal. -Presencia lesiones cutáneas (petequias/púrpura). 	<ul style="list-style-type: none"> Hemograma completo puede mostrar presencia de blastos y/o citopenias (trombocitopenia en el 75%). -Anemia. 	<ul style="list-style-type: none"> -Radiografía: Bandas metafisarias y reacción periósticas. -RMN: -señal de recuperación inversa tau corta (STIR) anormal dentro de la médula ósea.
Tumores Óseos	<ul style="list-style-type: none"> -Masa palpable. -Dolor. -Fracturas patológicas. 	<ul style="list-style-type: none"> Elevación calcio sérico y/o fosfatasa alcalina. 	<ul style="list-style-type: none"> -Radiografía: Osteosarcoma y Ewing afectación en diáfisis o metafisis de huesos largos. -RMN: Destrucción ósea extensa, excepto en Linfoma no Hodgkin.
Histiocitosis X (de Langerhans/ Granuloma eosinofílico)	<ul style="list-style-type: none"> -Dolor óseo de localización única (Más frecuente a nivel craneal). -Bulto blando y sensible al tacto. 	<ul style="list-style-type: none"> Sin hallazgos. 	<ul style="list-style-type: none"> -Radiografía: Lesión osteolítica con/sin bordes escleróticos, a nivel de metafisis o diáfisis. Si hay lesión craneal se observa la típica imagen en sacabocado.
Síndrome de Suddeck (Sd de dolor regional complejo)	<ul style="list-style-type: none"> -Dolor (más frecuentemente en miembro superior) asociado al antecedente de un trauma menor, que no mejora o empeora con la inmovilización, que aumenta de intensidad con el tiempo, progresa más allá del sitio de lesión o se vuelve migratorio y produce un grado de discapacidad mayor de lo esperado. -Signos de disfunción autonómica: Frialdad, Edema, Cianosis e Hiperhidrosis. 	<ul style="list-style-type: none"> Sin hallazgos 	<ul style="list-style-type: none"> -Sin hallazgos. -En fases avanzadas puede observarse en la radiografía signos de osteoporosis.
Enfermedad Legg-Calve-Perthes	<ul style="list-style-type: none"> -Dolor a nivel de cadera, ingle, muslo o rodilla (sigue trayecto del nervio obturador). -Dolor empeora al soportar grandes pesos. -Cojera. -Antecedente de toma de glucocorticoides y/o obesidad. 	<ul style="list-style-type: none"> Sin hallazgos 	<ul style="list-style-type: none"> -Radiografía: En fases iniciales no se observan cambios, luego con el tiempo aparecen zonas fragmentadas en la cabeza femoral con posterior reosificación dejando deformidad residual. -RMN: Línea de separación entre hueso isquémico y vascularizado.
Hipofosfatemia	<ul style="list-style-type: none"> -Fracturas recurrentes. -Dolor óseo. -Baja estatura. -Pérdida temprana atraumática de los dientes temporales (a menudo con la raíz intacta). 	<ul style="list-style-type: none"> -Disminución fosfatasa alcalina. -Elevación piridoxal 5'-fosfato y la fosfoetanolamina urinaria. 	<ul style="list-style-type: none"> -Radiografía: Se observan "lenguas de radiolucencia" en las proyecciones cartilaginosa de las placas en la metafisis.
Escorbuto	<ul style="list-style-type: none"> -Hiperqueratosis folicular. -Púrpura perifolicular. -Pelos en "sacacorchos". -Equimosis. -Gingivitis. -Dolor osteomuscular. -Ácido ascórbico < 0,2 mg/dl. 	<ul style="list-style-type: none"> -Ácido ascórbico < 0,2 mg/dl. 	<ul style="list-style-type: none"> -Radiografía: Puede existir levantamiento de la cortical y del periostio. -RMN: Bandas metafisarias escleróticas y radiolucientes con reacción periósticas y edemas de tejidos blandos adyacentes.

Referencias 8-10

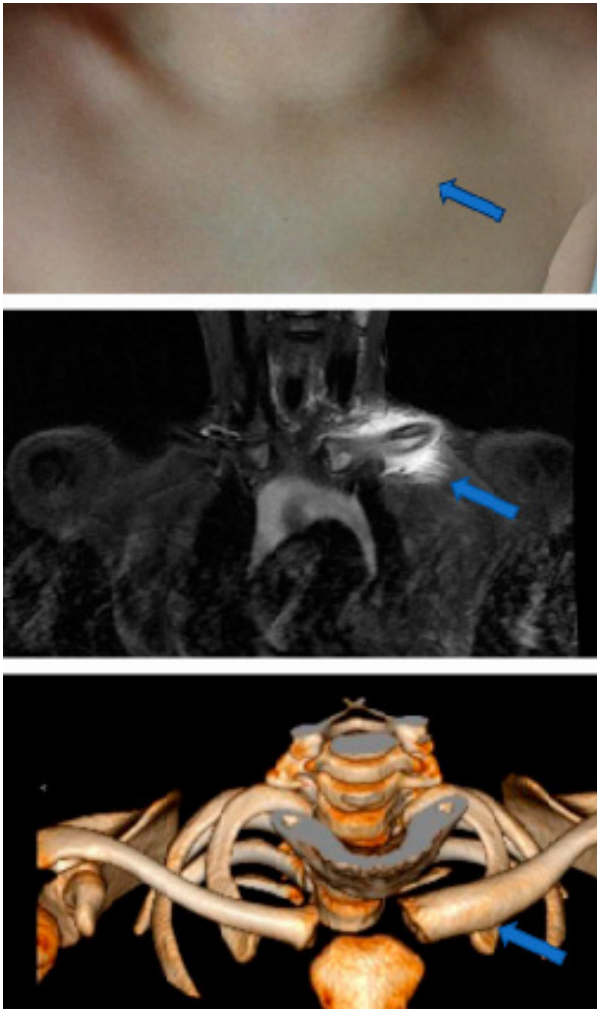


Figura 1. OMMC.
Sup: Tumefacción a nivel de la unión
 esternoclavicular izq.
Med: Rx convencional procesada
Inf: Imagen de Rx tridimensional

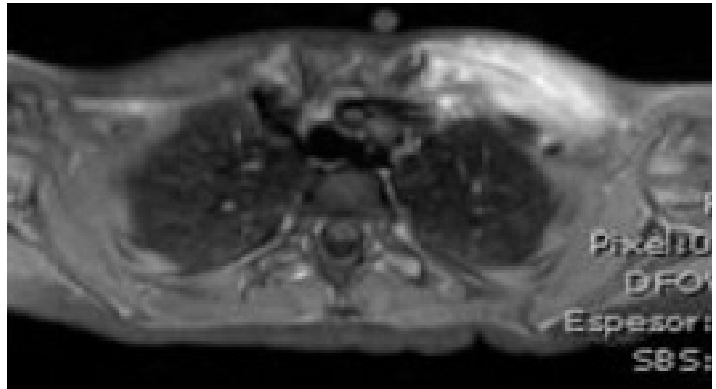


Figura 2. OMMC.
RMN, corte axial con medio de contraste en T1.

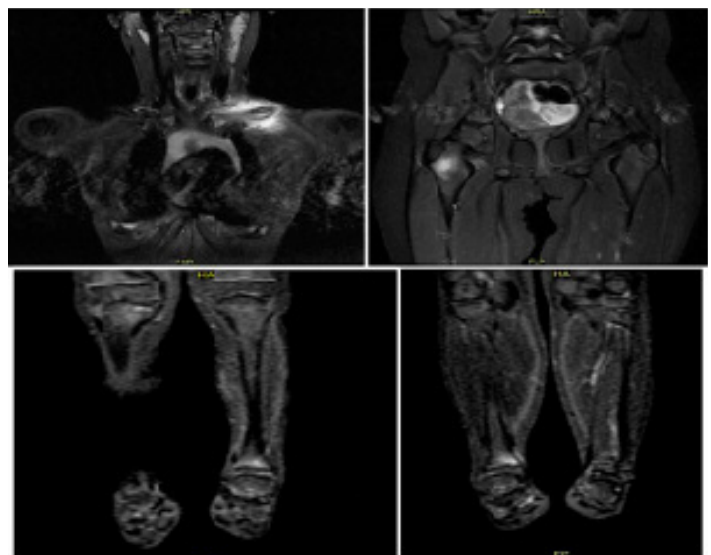


Figura 3. OMMC.
**RMN de cuerpo entero. Foco de hiperseñal a nivel de
 clavícula izquierda, fémur proximal derecho y en la
 metafisis distal de ambas tibias.**

y también adelgazamiento cortical y reacción perióstica. Este método permite localizar el mejor sitio para realizar la biopsia ósea, si fuese necesario para comprobar infiltrado granulomatoso, hiperostosis y/o zonas de degeneración fibrosa (7,8).

Para el diagnóstico se puede hacer uso de los criterios de Jansson (Tabla 1) y Bristol (Tabla 2), tomando en cuenta la clínica, estudios de imagen y resultados de biopsia. De estos criterios, el presente caso cumple dos criterios mayores (características radiográficas de carácter esclerótico y la presencia de múltiples focos) (Jansson) y, por otro lado, según los de Bristol cumplía los criterios requeridos agregándose la afectación de más de un 1 hueso (5-8).

La biopsia, es mandatoria en casos que presenten clínica atípica, y/o estudios de imagen no concluyente o cuando los

sitios de afectación ósea sean pocos comunes, en especial cuando existe afectación craneal que obliga a descartar malignidad (4-5). En este caso no fue necesario.

Al ser una enfermedad rara, es fundamental plantear diagnósticos diferenciales con diversos entes patológicos (Tabla 3). Se realizó revisión de la literatura en las principales bases de datos publicadas en los últimos 10 años.

En relación a terapéutica, los AINES son considerados de primera línea. Recientemente se ha observado un incremento en el uso de otros fármacos como Bifosfonatos, en especial en aquellos pacientes que no responden a los AINES (Figura 4) (8-9). Existen estudios que han demostrado que los cambios osteolíticos pueden continuar progresando en pacientes que han presentado remisión de la clínica con el uso de AINES, observándose persistencia de múlti-

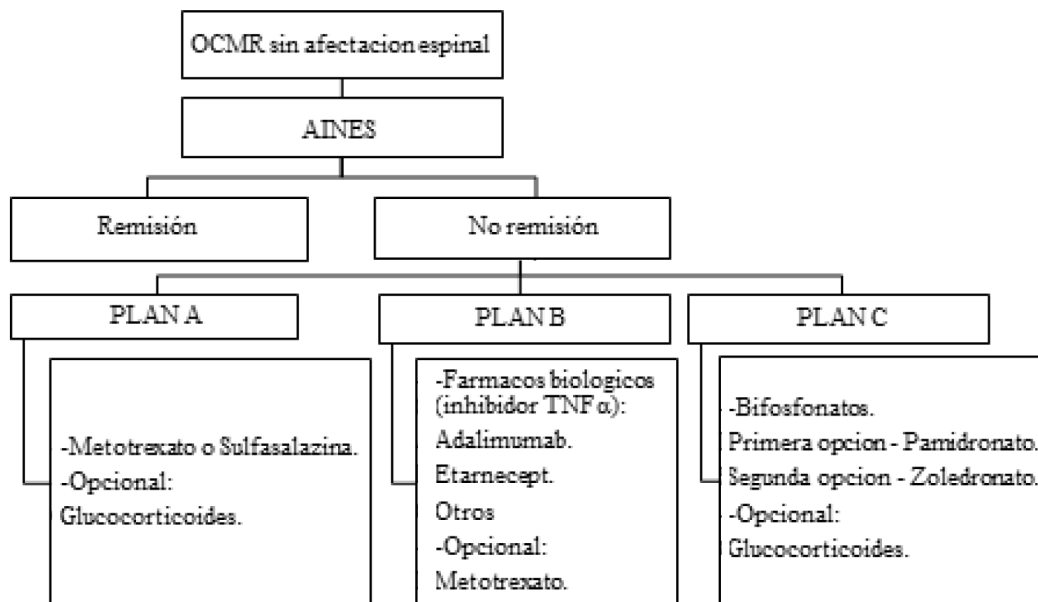


FIGURA 4
PROPUESTA DE PROTOCOLO DE TRATAMIENTO
New insights into adult and pediatric chronic non-bacterial osteomyelitis (3)

ples lesiones. Por lo tanto, se ha comenzado a valorar como buena opción terapéutica los inhibidores de TNF α e inhibidores de la IL6 (tocilizumab) y la colchicina, ya que, por su mecanismo de acción, al regular la sobreexpresión de citoquinas involucradas tienen un efecto sobre los osteoclastos y ayudan a normalizar el metabolismo óseo alterado. A pesar de los excelentes resultados que se han obtenido con estas medicaciones, continúan siendo utilizadas únicamente como terapia de rescate. Por otro lado, en los pacientes con afectación espinal son recomendables los bifosfonatos (5-9). (Fig. 4)

En este caso por falta de respuesta a los AINES se planteó iniciar bifosfonatos, pero se pospuso hasta haber realizado tratamiento odontológico, por riesgo de osteonecrosis maxilar, que se cree resultante de una disminución en la angiogénesis secundaria a su uso (10). Una vez tratada, se inició pamidronato (11), con el que se logró buena respuesta clínica, y remisión de las lesiones.

El pronóstico, con tratamiento, tiende a ser bueno; pero, se han descrito complicaciones incapacitantes como asimetría de las extremidades, espondilo artropatía crónica, colapso vertebral y cierre temprano del cartílago de crecimiento (8-10).

La OCMR es poco frecuente, el diagnóstico se basa en sospecha clínica, negatividad bacteriana en cultivos y exclusión de otros diagnósticos diferenciales; la prueba de imagen de referencia es la RNM, y, el diagnóstico es un reto

clínico y patológico (11-13). La biopsia ósea se realiza para confirmación del diagnóstico en casos atípicos (14). El pronóstico es variable y un diagnóstico temprano puede prevenir complicaciones

REFERENCIAS

1. Jansson A, Renner ED, Ramser J, Mayer A, Haban M, Meindl A et al. Classification of non-bacterial osteitis: retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(1):154-160. doi: 10.1093/rheumatology/kel190
2. Hedrich CM, Hahn G, Girschick HJ, Morbach HA. Clinical and pathomechanistic profile of chronic nonbacterial osteomyelitis/chronic recurrent multifocal osteomyelitis and challenges facing the field. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9(9):845-854.
3. Hermann J, Girschick, Christian M, Hedrich. New Insights into Adult and Paediatric Chronic Non-bacterial Osteomyelitis CNO. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;52:1-11. doi: 10.1007/s11926-020-00928-1
4. Erdal Sağ E, Sönmez HE, Demir S, Bilginer Y, Ergen FB, Aydingöz U et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: a single center experience over five years. *Turk J Pediatr* 2019; 61: 386-391. doi: 10.24953/turkjped.2019.03.010
5. Roderick MR, Shah R, Rogers V, Finn A, Ramanan AV. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) - advancing the diagnosis. *Pediatr Rheumatol Online J*.

- 2016;14(1):47.
6. Jiménez BA, Núñez E, Cuadros B, Galindo R, Núñez L, Díaz-Cordobés G et al. Osteomielitis multifocal recurrente en niños: experiencia de un centro de tercer nivel. *Reumatol Clin.* 2018;14(6):334-338.
 7. Hernández Díaz R, Rivas F, González Herranz P, Mejía Casado A, Pérez Navarro R. Osteomielitis crónica recurrente: un reto diagnóstico y terapéutico. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol* 2017;61(1):35-42.
 8. Katchburian DJ, Dartnell J, Ramachandran M. Haematogenous acute and subacute paediatric osteomyelitis: a systematic review of the literature. *J Bone Joint Surg Br.* 2012;94(5): 584-595.
 9. Argente J, Martos-Moreno JC, Couce ML. Hipofosfatasia: manifestaciones clínicas, recomendaciones diagnósticas y opciones terapéuticas. *An Pediatr.* 2018;88(6):356.e1-356.e11.
 10. Alamoudi A, Selvam NP, Kashtwari D, Ruprecht A, Hansen M. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis Involving the Mandible - A Rare Case Report. *J Clin Pediatr Dent* 2021 1;45(4):273-277. doi: 10.17796/1053-4625-45.4.10
 11. Iyer RS, Menashe S, Aboughalia H, Zhao Y, Anh-Vu N, Jeffrey P, et al. The Many Faces of Pediatric Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO): A Practical Location- and Case-Based Approach to Differentiate CRMO From Its Mimics. 2020; *J Magn Reson Imaging.* 2021;54(2):391-400 Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmri.27299>.
 12. Tanaka Y, Kanda R. A case of bone destruction caused by chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO) successfully repaired with a tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitor, adalimumab. *Mod Rheumatol Case Rep* 2020;4(2):196-201. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/24725625.2020.1749360>
 13. Roig-Abraham N, Méndez-Hernández M, Martínez-Morillo M. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in pediatrics: A diagnostic challenge. *Rev Esp Cirug Ortop y Traumat* 2019, 63(6): 447-450
 14. Gallego Eusse, HD, Velásquez Franco CJ, Mesa Navas MA. Osteomielitis crónica multifocal recurrente: estado del arte. *Medicina* 2016.35(1):32-40. <https://doi.org/10.18566/me-dupb.v35n1.a05>