

Leucemia aguda en niños con diagnóstico erróneo de artritis idiopática juvenil

Natalí Serra-Bonett^a, Yusmary Guzmán^b, Ernesto Rodríguez^a, Alberto Millán^a y Martín A. Rodríguez^a

^aServicio de Reumatología. Centro Nacional de Enfermedades Reumáticas. Caracas. Venezuela.

^bServicio de Pediatría. Hospital Universitario de Caracas. Caracas. Venezuela.

Se presentan 3 niños venezolanos con leucemia aguda cuya enfermedad se inició con dolor e inflamación articular, inicialmente se les diagnosticó artritis idiopática juvenil. El cuadro clínico se caracterizó por artritis migratoria de grandes articulaciones, dolor óseo metafisario de predominio nocturno, aumento de los reactantes de fase aguda desproporcionado para el número de articulaciones afectadas y elevación de la lactatodeshidrogenasa. Un paciente presentó dolor sacroilíaco persistente que condujo al diagnóstico incorrecto de espondiloartritis. Los hallazgos radiológicos predominantes fueron osteopenia, osteólisis y presencia de bandas radiotransparentes metafisarias. Esta combinación de manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio y cambios radiológicos debe hacer sospechar una enfermedad mieloproliferativa en niños con inflamación articular.

Palabras clave: Leucemia. Artritis juvenil. Osteólisis.

Acute Leukemia in Children Erroneously Diagnosed as Idiopathic Juvenile Arthritis

We here present 3 Venezuelan children with acute leukemia, initially diagnosed as idiopathic juvenile arthritis because of the occurrence of pain and joint swelling at the onset of disease. Joint pain was aggravated at night and the arthritis showed a migratory pattern, mainly affecting large joints in an asymmetrical fashion. One patient presented with persistent unilateral sacroiliac pain leading to a wrong diagnosis of spondyloarthritis. The elevation of acute phase reactants, disproportionate to the extent of joint disease, and marked elevation of serum lactate dehydrogenase, as well as characteristic

radiological changes allowed the correct diagnosis in all cases. This combination of clinical manifestations, clinical laboratory findings, and joint and bone imaging should prompt the clinician to an early diagnosis of acute leukemia in children with arthritis.

Key words: Acute leukemia. Juvenile arthritis. Osteolysis.

Introducción

Las enfermedades mieloproliferativas de la infancia frecuentemente se presentan con dolor e inflamación articular, lo cual puede retrasar el diagnóstico y el inicio de un tratamiento apropiado al confundirlas con diversas formas de artritis juveniles. Las principales manifestaciones osteomusculares asociadas a malignidad son dolor óseo, artralgiás, mialgiás e inflamación sinovial, que pueden llevar al diagnóstico erróneo de artritis idiopática juvenil (AIJ). Presentamos los casos de 3 niños venezolanos con leucemia aguda inicialmente diagnosticados de AIJ.

Observación clínica

Caso 1

Escolar de 9 años de edad, de sexo femenino, cuya enfermedad comenzó con fiebre, pérdida de peso y artritis migratoria de codos, cadera izquierda, rodillas y tobillos de un mes de duración. Una artrotomía de la cadera izquierda, realizada por sospecha de artritis séptica, mostró un líquido sinovial no purulento, con coloración de Gram y cultivos bacterianos negativos. La paciente estaba febril, con dolor y limitación de los movimientos de la cadera izquierda, dolor en la articulación sacroilíaca izquierda y sinovitis de la rodilla izquierda. Los exámenes de laboratorio mostraron leucocitosis, anemia y trombocitosis. Había elevación de la lactatodeshidrogenasa (LDH), de la proteína C reactiva (PCR) cuantitativa y de la velocidad de sedimentación globular (VSG)

Correspondencia: Dr. M.A. Rodríguez.
Hospital Universitario de Caracas. Caracas.
Apartado 47365. Caracas 1010. Venezuela
Correo electrónico: martinalbertove@yahoo.com

Manuscrito recibido el 28-6-2006 y aceptado el 8-1-2007.

TABLA 1. Pruebas de laboratorio

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Hemoglobina (g/dl)	9,7	6,9	8,4
Leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	9,6	3,8	6,9
Trombocitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	575	135	597
Velocidad de sedimentación globular (mm/h)	100	40	130
Fibrinógeno (mg/dl)	632	789	541
Proteína C reactiva (mg/ml)	15,3	16,5	20,2
Lactodeshidrogenasa (U/ml)	303	694	629
Factor reumatoide	Negativo	43*	52*
ANA	Negativo	Negativo	Positivo

*Nefelometría, valores de referencia: 20-43 U/ml. Caso 1, prueba de látex.

(tabla 1). En vista de la afección de la articulación sacroilíaca se planteó el diagnóstico de espondiloartritis juvenil.

La radiografía de pelvis mostró lesiones líticas múltiples y esclerosis en el hueso ilíaco izquierdo (fig. 1A). La gammagrafía ósea reveló aumento de la captación en la región sacroilíaca izquierda, y la tomografía computarizada, una tumoración hipodensa que ocupaba el hemisacro izquierdo, y causaba periostitis, apoptosis y deformidad del hueso (fig. 1B). La biopsia de la médula ósea mostró hiper celularidad y alteraciones en la morfología celular compatible con leucemia mieloide aguda (LMA). El diagnóstico definitivo de leucemia se realizó 2 meses después del inicio de las manifestaciones clínicas.

A pesar de lograrse la remisión hematológica 6 meses después del comienzo de la quimioterapia con un esquema de idarubicina, arabinósido C y etopósido, la lesión tumoral sacra continuó creciendo e imposibilitaba la marcha debido al incremento del dolor y el desarrollo de contractura en flexión de la cadera izquierda. Una nueva biopsia de la lesión mostró un tumor maligno de células redondas, poco diferenciado.

Caso 2

Escolar, varón de 8 años de edad, hospitalizado por fiebre de 38,5 °C, artritis migratoria de codos y rodillas, derrame articular y contractura en flexión de la rodilla izquierda de 1 mes de duración. El niño tenía dolor y limitación para la rotación interna de la cadera derecha e inflamación del tobillo derecho. Los exámenes de laboratorio mostraron leucocitosis, anemia y trombocitopenia. Una semana después, presentó leucocitopenia ($3,8 \times 10^3/\mu\text{l}$), aumento de la VSG (> 40 mm/h), la PCR (16,5 U/ml) y las concentraciones séricas de LDH

(520 U/ml) (tabla 1). La radiografía de rodillas mostró bandas radiotransparentes metafisarias en fémur distal y tibia bilateral. Se hizo el diagnóstico inicial de AIJ. En vista de la persistencia de alteraciones hemáticas, se realizó aspirado de la médula ósea que mostró el 95% de infiltración por blastos, lo que confirmó el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) con morfología L1. Los síntomas articulares remitieron una semana después de iniciado un esquema de quimioterapia con prednisona, metotrexato, vincristina, aspariginasa y daunorubicina.

Caso 3

Varón de 10 años de edad con cuadro clínico de 2 meses de evolución caracterizado por artritis simétrica de rodillas, tobillos y muñecas. Los exámenes de laboratorio mostraron anemia, aumento de la VSG y factor reu-

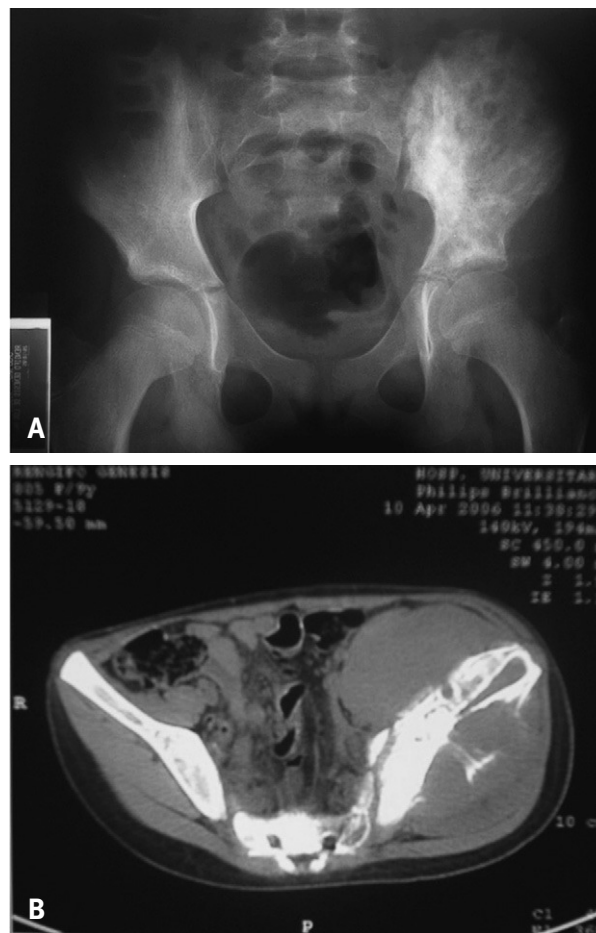


Figura 1. Imágenes de pelvis ósea del caso 1. A: radiografía simple de pelvis que muestra esclerosis y lesiones líticas en el hueso ilíaco izquierdo. B: tomografía de pelvis ósea que muestra tumoración que rodea el hueso ilíaco, lesiones osteolíticas y periostitis.

matoide (tabla 1). Se hizo el diagnóstico de AIJ variedad sistémica, y se inició tratamiento con metotrexato 5 mg/semana y prednisona 10 mg/día, con mejoría de la inflamación articular, pero recurrencia al disminuir la dosis de prednisona por debajo de 10 mg/día. Seis meses después presenta anorexia, pérdida de peso, dolor lumbar y sacroilíaco bilateral, y se demuestra una fractura patológica completa de diáfisis femoral izquierda que generó contractura en flexión de la cadera de ese lado. El examen físico mostró múltiples adenopatías submaxilares, cervicales, supraclaviculares y femorales, edema facial bpalpebral y sinovitis en la muñeca derecha, y la rodilla y el tobillo izquierdos. Los exámenes de laboratorio mostraron anemia, trombocitosis, elevación del fibrinógeno, la VSG y las concentraciones de LDH y PCR (tabla 1). El factor reumatoide continuaba positivo y los anticuerpos antinucleares (ANA) se detectaron con intensidad de 3+ y patrón difuso (tabla 1). El estudio radiológico mostró osteopenia difusa severa y múltiples lesiones líticas en huesos largos. Una biopsia dirigida a las lesiones líticas de la tibia izquierda mostró tumor maligno de células redondas, con lo que se planteó el diagnóstico de leucemia o de sarcoma de Ewing. El aspirado de la médula ósea evidenció marcada infiltración por blastos linfoides y la biopsia confirmó el diagnóstico de LLA, morfología L2-L3. Las manifestaciones articulares remitieron completamente luego de 2 semanas de iniciada la quimioterapia con prednisona, vincristina, aspariginasa y daunorrubicina, y hasta el presente se mantiene la remisión hematológica.

Discusión

Las leucemias agudas son las enfermedades malignas más frecuentes de la infancia, representan entre un 30 y un 32% de todos los cánceres en niños^{1,2}. El diagnóstico definitivo y el inicio de un tratamiento apropiado se retrasan con frecuencia al confundirlas con cuadros de artritis juvenil por la alta frecuencia de síntomas osteomusculares agudos como forma de manifestación clínica inicial³⁻⁵. La presentación inicial con dolor osteomuscular e inflamación articular aguda ocurre en el 10-62% de los casos; la sinovitis propiamente dicha es la manifestación menos frecuente³⁻⁶. La LLA es la forma de leucemia aguda en que los síntomas reumáticos se presentan con mayor frecuencia^{3,5}.

Los casos que comunicamos coinciden con la literatura en la forma de presentación clínica, con patrón de curso migratorio predominante, distribución oligoarticular y afección predominante de grandes articulaciones. Uno de nuestros niños tuvo una presentación infrecuente por la afección del sacro y el desarrollo de una tumoración de partes blandas invasiva y osteolítica (figs. 1A y B). Dos de los 3 casos tuvieron enfermedad febril, manifestación sistémica más frecuentemente observada en este

tipo de pacientes^{3,7} y común también en pacientes con ciertas formas de AIJ. La niña fue inicialmente clasificada como una espondiloartropatía juvenil, por el dolor sacroilíaco debido a la tumoración de partes blandas a ese nivel. No hemos encontrado informes en la literatura de casos de leucemia aguda confundida con espondiloartritis.

La presentación clínica inicial con síntomas osteomusculares hace que se retrase el diagnóstico definitivo y el tratamiento de la leucemia en semanas o meses^{3,7,8}; se ha comunicado de una variación promedio de retraso diagnóstico de 2 semanas a 18 meses^{3,5}. Nuestros casos inicialmente tuvieron el diagnóstico de AIJ, y la leucemia se demostró en 1, 2 y 8 meses (casos 2, 1 y 3, respectivamente).

Los datos clínicos que deben hacer sospechar leucemia son la gran intensidad del dolor y su exacerbación nocturna, la distribución asimétrica de la afección articular, la pobre respuesta a antiinflamatorios no esteroideos y el carácter progresivo del cuadro^{3,6}.

El perfil hematológico es poco confiable como herramienta de diagnóstico diferencial. Así, los blastos en la sangre periférica no siempre están presentes durante los primeros meses de enfermedad⁷ y el recuento leucocitario es frecuentemente normal. La asociación de dolor nocturno con leucocitopenia, anemia o trombocitopenia es altamente sensible (100%) y específica (89%) para el diagnóstico de leucemia aguda en niños⁶. En nuestra comunicación el recuento leucocitario fue normal en 2 casos y disminuido en uno, mientras que la anemia, la trombocitosis, la elevación de VSG, PCR y LDH fueron comunes a los 3 casos (tabla 1). El aumento de la LDH en niños es reflejo de proliferación celular incrementada⁷ y debe alertar sobre la posibilidad de leucemia, ya que es un hallazgo casi universal en estas formas de malignidad y se encuentra típicamente elevado en la LLA^{7,9}, por lo que es útil en la diferenciación entre leucemia y AIJ¹⁰. Las alteraciones radiológicas más frecuentes en niños con leucemia son la osteopenia, las bandas metafisarias radiotransparentes o radioopacas, las lesiones osteolíticas, la periostitis y la esclerosis¹². Todos nuestros casos presentaron osteopenia, bandas metafisarias y lesiones líticas. No encontramos casos de infiltración del sacro, tal cual se observó en el caso 1.

Sobre la base de esta experiencia, recomendamos que en un niño con dolor e inflamación articular de comienzo reciente, y con las alteraciones de laboratorio y radiológicas antes descritas, debe hacerse en forma temprana el diagnóstico diferencial con las leucemias agudas.

Bibliografía

1. Yaddanapudi R. Recent advances in pediatric acute lymphoblastic and myeloid leukemia. *Curr Opin Oncol.* 2003;15:23-35.

- Pereira A, Santos S, Mota F. Tumores sólidos en niños y adolescentes. Registro hospitalario de cáncer 1995-2001. *Rev Venez Oncol.* 2003;15:161-9.
- Gonçalves M, Ramos MT, Pasarelli C, Arnaldo C, Lee L, Esteves MO. Diagnosis of malignancies in children with musculoskeletal complaints. *Sao Paulo Med J.* 2005;123:21-3.
- Tuten HR, Gabos PG, Kumar SJ, Harter GD. The limping child: a manifestation of acute leukemia. *J Pediatr Orthop.* 1998;18:625-9.
- Passarelli C, Nakamura C, Terrieri MT, de Martino ML, Petrilli A, Esteves MO. Manifestações músculo-esqueléticas com apresentação inicial das leucemias agudas na infância. *J Pediatr (Rio J).* 2002;78:481-4.
- Jones O, Spencer C, Bowyer S, Dent P, Gottlieb B, Rabinovich E. A multicenter case-control study on predictive factors distinguishing childhood leukemia from juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics.* 2006;117: e840-4.
- Dorronsoro Martín I, Merino Muñoz R, Sastre-Urguells A, García-Miguel García-Rosado P, García-Consuegra Molina J. Manifestaciones reumáticas como forma de comienzo de enfermedad maligna. *An Pediatr (Barc).* 2004;61:393-7.
- Murray MJ, Tang T, Ryder C, Mabin D, Nicholson C. Childhood leukemia masquerading as juvenile idiopathic arthritis. *BMJ.* 2004;329:959-61.
- Malleson P, Beauchamp R. Rheumatology: diagnosing musculoskeletal pain in children. *CMAJ.* 2001;165:183-8.
- Wallendal M, Stork L, Hollister R. The discriminating value of serum lactate dehydrogenase levels in children with malignant neoplasms presenting as joint pain. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996;150:70-3.
- Resnick D, Haghghi P. Enfermedades mieloproliferativas. En: Resnick D, editor. *Huesos y articulaciones en imagen.* 2.ª ed. Madrid: Marbán; 2001. p. 625-38.
- Kumar R, Walsh A, Khalilullah K, McCormack D, Ryan S. An unusual presentation of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Orthop B.* 2003;12:292-4.