

Manifestaciones Reumatológicas de Enfermedades Oncológicas. Visión Pediátrica

XIMENA NORAMBUENA R.

Rheumatic Manifestations of Oncologic Diseases. Pediatric Vision

Summary

The musculoskeletal and / or joint complaints in childhood are a frequent medical problem involving several etiologies varying from a reaction to intercurrent infection to the presence of diseases with significant alterations of the musculoskeletal system, malignancies or skeletal dysplasia. The diagnosis requires a very good history including family history, a systematic physical evaluation and complementary laboratory study to help establish the diagnosis. This article shows some retrospectively experiences of oncology or rheumatology national and international centers who evaluated describing those characteristics that allowed them to detect a definitive diagnosis. Some clues are necessary to systematize the differential diagnoses among rheumatism and malignancies diseases in childhood because the earlier diagnosis may be reached. Malignancies conditions can development rheumatologic manifestations that can be distracting delaying diagnosis and their patient outcomes.

Keywords: *Childhood musculoskeletal complaints, Leukemia, Malignancies diseases, Juvenile idiopathic arthritis.*

Resumen

Las manifestaciones músculo-esqueléticas y/o articulares en el niño/a constituyen un frecuente motivo de consulta, además de conformar un complejo sindromático que involucra diversas etiologías, que van desde una expresión reactiva a una infección intercurrente transitoria hasta patologías con alteraciones significativas del sistema músculo-esquelético, como neoplasias o displasias óseas. El rol del médico en este motivo de consulta será establecer el diagnóstico a través de una exhaustiva historia que incluya antecedentes familiares, un examen físico completo y estudio de laboratorio complementario que contribuya a establecer el diagnóstico. En este artículo se presentan algunas experiencias de centros de referencia oncológicos y/o reumatológicos nacionales e internacionales que evaluaron retrospectivamente a sus pacientes, describiendo aquellas características que les permitieron establecer el diagnóstico definitivo. Se presentan, además, algunas claves para sistematizar algunos diagnósticos diferenciales entre reumatismos infantiles y enfermedades neoplásicas, ya que en estas últimas pueden presentarse manifestaciones reumatológicas que pueden ser distractores que retardan el diagnóstico y pueden modificar su pronóstico.

Palabras clave: *Manifestaciones músculo-esqueléticas en niños, Leucemia, Enfermedades neoplásicas, Artritis idiopática juvenil.*

INTRODUCCIÓN

En el ámbito de la Pediatría frecuentemente nos enfrentamos al dilema que nos presenta el/la niño/a que consulta por dolor, así como las denominadas “moles-tias” relacionadas con el sistema músculo-esquelético y/o artralgias de evolución prolongada y que puede deberse a diversas patologías, tales como infecciosas, reumatológicas, ortopédicas, metabólicas, genéticas y oncológicas, entre otras. Estas últimas son de relevante importancia, porque un diagnóstico precoz se relacionará con la probabilidad de un mejor pronóstico. Los reumatismos infantiles son poco frecuentes, como ya se ha descrito y publicado por varios autores,^(1, 2) correspondiendo alrededor del 1,4% de la morbilidad pediátrica. Su diagnóstico requiere evaluación clínica acuciosa, investigando los antecedentes familiares, y un examen físico completo, establecer un diagnóstico diferencial de acuerdo a los hallazgos e iniciar el estudio complementario. Recordaremos que los síntomas y signos serán analizados, además, como proceso local o expresión sistémica de enfermedad.

En el diagnóstico diferencial se requiere esquematizar una pauta que contribuya al estudio inmediato de posibles causas que nos expliquen el motivo de consulta y hallazgos clínicos. Las posibilidades diagnósticas pueden ser infecciosas, neoplásicas, reumatológicas, ortopédicas, metabólicas, autoinflamatorias, genéticas. En algunos casos, además, se presentarán condiciones de base, como síndrome de hiper movilidad u otros síndromes amplificadores del dolor, como fibromialgia juvenil, que se incluye dentro de la categoría de dolor músculo-esquelético amplificado, no articular.^(3, 4)

En el caso de las neoplasias, cifras de un estudio realizado por Vargas y Miranda⁽⁵⁾ en el área Occidente de la Región Metropolitana de Santiago, demostraron una frecuencia de 35% de manifestaciones dolorosas osteoarticulares en 70 pacientes que tenían el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. En el niño/a el estudio se enfoca preferentemente en base a diagnóstico diferencial con enfermedades linfoproliferativas y/o tumores sólidos, a diferencia del adulto, en quien es más frecuente que algunas enfermedades reumatológicas sean una expresión de una paraneoplasia, condición infrecuente en Pediatría, excepto en algunos cuadros neurológicos, como síndrome opsoclonus mioclonus, encefalitis autoinmune que puede relacionarse con Neuroblastoma concomitante.

Enfoque de estudio

Como se mencionó, el niño/a que consulta por dolor músculo-esquelético y/o compromiso articular puede ser atribuido a múltiples etiologías y las posibilidades diagnósticas pueden ir desde la expresión de fenómeno de respuesta autoinmune transitoria frente a infección leve intercurrente autolimitada hasta un compromiso atribuido a una neoplasia o a displasias músculo-esqueléticas, entre otras.

Diagnóstico diferencial. ¿Cómo iniciar el estudio? Se deberá comenzar por el reconocimiento de síndromes infrecuentes, como displasias esqueléticas, alteraciones metabólicas, distrofias musculares congénitas, entre otras.

* **Si hay inicio sistémico**, el diagnóstico diferencial se planteará con el inicio de forma sistémica de artritis idiopática juvenil,⁽⁶⁾ infecciones que en ocasiones pueden ser parcialmente tratadas, dificultando el diagnóstico, las infecciones simuladoras de enfermedad reumatológica tanto virales como bacterianas, enfermedad inflamatoria intestinal, neoplasias, síndromes autoinflamatorios u otras enfermedades reumatológicas.⁽⁷⁾

***Si hay fiebre con monoartritis dolorosa y limitación de movilidad**, la primera opción será plantear una infección local, y por tanto, se analizará líquido sinovial y exámenes de laboratorio dirigidos a detectar agentes infecciosos.

***Si hay antecedente de infección previa de tracto respiratorio superior, gastrointestinal o vías urinarias**, en este caso se pensará en artritis reactiva explicada como respuesta a una infección.^(8,9) Hay que tener presente que la osteomielitis crónica recurrente en los niños se presenta en asociación a otras enfermedades, como enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis vulgaris y antecedentes familiares de enfermedades familiares autoinmunes.

Reconociendo las neoplasias

La neoplasia más frecuente en la infancia es leucemia; la leucemia linfoblástica aguda (LLA) comprende alrededor del 25% de todos los tumores malignos pediátricos, siguiendo en frecuencia el neuroblastoma, linfomas y otros tumores sólidos.

Se pueden manifestar con dolor músculo-esquelético intenso difusamente extendido, en huesos largos, asimétrico, que suele ser nocturno, asociado a palidez

intensa en el episodio, compromiso del estado general, pérdida de peso. El dolor a menudo es intenso y refractario a antiinflamatorios no esteroideos. Puede presentarse el compromiso oligoarticular con reacción inflamatoria local, simulando artritis idiopática juvenil.

El laboratorio básico complementario consiste en hemograma, que puede demostrar presencia de anemia leve a moderada, un recuento de leucocitos que puede ser elevado, normal o presentar leucopenia. El recuento de plaquetas puede ser variable y podría encontrarse bajo rango normal desde el inicio. Se puede encontrar, además, una velocidad de eritrosedimentación hemática (VHS) y deshidrogenasa láctica (LDH) elevadas.

La imagenología suele ser inespecífica. La radiografía local puede ser normal, principalmente en fase precoz, y también puede mostrar imágenes osteolíticas. La ecografía de partes blandas puede demostrar sinovitis en caso de compromiso articular coexistente. Su valor no será específico o de apoyo en la presentación de artritis en pacientes con LLA. (5)

Características generales diferenciales entre LLA y AIJ

Se describen las manifestaciones de dos patologías representativas por ser las más frecuentes de las enfermedades oncológicas (LLA) y reumatológicas (AIJ) en Pediatría (Tabla 1).

¿Cuándo sospechar una neoplasia maligna en un niño que presenta alteraciones músculo-esqueléticas y/o articulares? Pasado y presente.

El diagnóstico definitivo puede ser en ocasiones difícil si no se realiza una evaluación sistemática. Un interesante enfoque de diagnóstico diferencial del paciente que consulta por dolores óseos que nos ayudará a la sistematización ha sido publicado por Miranda M. (10)

Se han descrito series que demuestran que muchos de los pacientes con diagnóstico de enfermedad neoplásica consultaron previamente por manifestaciones osteoarticulares. En la citada publicación de Vargas y Miranda (5) las manifestaciones osteoarticulares fueron el principal síntoma que motivó la consulta, siendo el dolor la causa de la consulta en 11,4% de los niños/as con LLA y en menor proporción presentaron artralgiyas, poliartitis o dolores diafisarios y metafisarios. Destacan, además, que el hemograma inicial no mostraba alteraciones significativas, debiendo repetirse cuando la evolución así lo sugería.

En un estudio retrospectivo realizado en dos centros de Reumatología Pediátrica (Vancouver y Boston) en el periodo 1983-1997 (11) diagnosticaron neoplasia en 29 pacientes referidos a sus respectivos centros, con rango de edad de 1 año - 15,5 años, de predominio masculino. Estos pacientes presentaban manifestaciones clínicas tí-

Tabla 1.
Descripción de manifestaciones de dos patologías representativas más frecuentes de las enfermedades oncológicas (LLA) y reumatológicas (AIJ) en Pediatría

Enfermedades Neoplásicas LLA	Enfermedades Reumatológicas AIJ
Predominio varones de 1 a 5 años Relación hombre: mujer 1,3 : 1 Pródromo semanas a meses. Síntomas iniciales asociados inespecíficos: Fiebre, fatigabilidad, palidez, dolor músculo-esquelético y/o artralgiyas intensas, hepatoesplenomegalia. Laboratorio inicial variable. Ej. Rcto. leucocitario inicial puede ser normal en aprox. mitad de los casos de LLA, con VHS elevada, plaquetas normales a bajas.	Edad de presentación variable Relación varía según edad de inicio AIJ Pródromo semanas Síntomas de inicio pueden ser similares: Músculo-esqueléticos y/o artralgiyas a veces con rigidez matinal – otros específicos del subgrupo de AIJ como en la forma sistémica → hepatoesplenomegalia Laboratorio de autoinmunidad se expresa según el subgrupo de AIJ (recordar que el Dg de AIJ requiere seis semanas de evolución y excluir otras patologías) Ref 6.

picas de reumatismos, como dolor músculo-esquelético (82%), fiebre (54%), fatigabilidad (50%), pérdida de peso (42%), mientras que aquellas atípicas eran sudoración nocturna (14%), equimosis o hematomas (14%), alteraciones neurológicas (10%), entre otras. En este estudio se destacan hallazgos que fueron alertando a neoplasia, como dolor óseo no articular (69%), dolor dorsal como principal síntoma, sensibilidad ósea, síntomas constitucionales severos, y cuadros clínicos atípicos no orientadores de enfermedades reumatológicas. En ellos se diagnosticaron 13 leucemias, 6 neuroblastomas, 3 linfomas, 3 sarcomas de Ewing y un sarcoma, un epiteloma, un ependimoma y un glioma talámico. Ellos sugieren que en todo paciente que presenta una evaluación

atípica de enfermedad reumatológica pediátrica debiera sospecharse y descartarse una enfermedad neoplásica.

En otro estudio retrospectivo de siete años realizado en el área Sur de la Región Metropolitana de Santiago, Villanueva y cols. (12) describieron a ocho pacientes que se derivaron a la Unidad de Inmuno Reumatología por sospecha de enfermedad reumatológica. De ellos, 6 eran niñas, con edad promedio de ingreso al Centro 8 años 7 meses y un tiempo de evolución de síntomas de dos semanas a seis meses. El síntoma relevante fue el dolor osteoarticular intenso que se localizó en hombros, región lumbar, rodilla y tobillo en cuatro pacientes. Tres presentaron dolor en cadera, carpos y muslos.

Los síntomas asociados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2.
Registro de síntomas al ingreso de los ocho pacientes

Síntomas	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Nº
CEG	-	-	-	+	+	-	+	+	4/8
Palidez	-	-	+	+	+	-	+	+	5/8
Fiebre	-	-	+	+	-	+	+	+	5/8
Hemorragia	-	-	-	+ (epistaxis)	-	-	-	-	1/8
Dolor osteoarticular	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	8/8
Aumento volumen	-	-	-	+ Esplenomegalia, adenopatías cervicales e inguinales	-	+ Tobillo y muñeca I, tobillo D	+ Esplenomegalia	-	3/8
Dolor abdominal	-	-	-	-	+ Referido	-	-	-	1/8
Púrpura	-	-	-	-	-	-	-	-	0/8
Otros	-	-	-	+ Pérdida de peso (7 kg en 2 sem), edema facial palpebral	+ Paresia EEII	-	-	-	1/8 1/8

En la Tabla 3 se destaca hemograma de ingreso sin sugerencia de enfermedad linfoproliferativa; con anemia en cinco casos, leucopenia en tres y ausencia de blastos. De aquellos en que se realizó, VHS estaba elevada (7/7). Se concluyó que los dolores óseos intensos no correlacionados con los hallazgos al examen físico eran la manifestación más frecuente de sospecha de leucemia linfoblástica aguda (LLA). El hemograma y VHS son exámenes complementarios de utilidad y de fácil acceso en un laboratorio confiable. Lo mismo si se solicita LDH, que fue elevada cuando se determinó.

Un reciente estudio analiza retrospectivamente en la base de datos en 10 años ⁽¹³⁾ a los pacientes con diagnóstico de leucemia o linfoma y que hayan presentado algunas

manifestaciones sugerentes de enfermedad reumatológica en la fase inicial. Recolectaron 166 leucemias y 95 linfomas para el análisis, registrándose un 75% de varones. De aquellos con leucemia, 33/166 (20%) presentaron manifestaciones músculo-esqueléticas y en aquellos que tuvieron linfoma sólo hubo 2 pacientes con manifestaciones músculo-esqueléticas. Los síntomas fiebre, irritabilidad y fatigabilidad fueron los más frecuentes en quienes expresaban síntomas músculo-esqueléticos. Otras manifestaciones fueron artromialgia (18/33), artralgia (12/33), artritis (8/33). Destacan que el compromiso oligoarticular fue en varones 79%, con localización de cadera y rodilla. En relación al laboratorio, el hemograma demostraba 86% de anemia, 75% plaquetopenia y la serie blanca presentó

Tabla 3.
Registro de hemograma VHS al inicio y al diagnóstico en los ocho pacientes

Caso	Hto%		Hb (g/dl)		GB (x mm ³)		RAN		Plaquetas (x mm ³)		VHS mm/hr		Blastos%	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1	38	36	-	-	7900	6500	4187	3250	N	386000	122	22	0	0
2	-	33	-	11,1	3600	3400	-	1122	-	250000	50	50	0	0
3	31	29,1	-	9,9	7700	7200	-	1080	-	185000	100	127	0	22
4	↓	23	-	7,5	↓	3400	-	1462	N	233000	150	>150	0	2
5	30,3	25	10,3	8,6	4800	5500	-	935	N	167000	102	90	0	21
6	38	35	13,6	11,5	2100	4100	126	697	N	N	83	46	0	0
7	↓	19,1	↓	6,1	-	43000	-	430	-	18000	-	>150	0	92
8	28	28	8,9	8,5	4000	5850	1320	3159	50000	174000	140	135	0	0

A: 1ª consulta

B: Al momento del diagnóstico

leucopenia en 9,6% o leucocitosis en 39%. La deshidrogenasa láctica se elevó en el 97% de los casos.

Se destaca que el dolor músculo-esquelético se presentó en el 20% de aquellos pacientes en que se diagnosticó leucemia. El compromiso articular expresado como artralgia o artritis fue más bien oligoarticular, en su mayoría varones y de predominio en cadera, demostrando que la LDH elevada es un buen marcador de sospecha de neoplasia.

DISCUSIÓN

Los trabajos retrospectivos expuestos así como otros disponibles en la literatura son una demostración de la importancia de mantener una alerta sistemática en la aproximación al diagnóstico. Se demuestra, además, que las manifestaciones reumatológicas de las enfermedades oncológicas son frecuentes y pueden ser motivo de referencia al reumatólogo pediatra por los síntomas como el dolor, cuya magnitud puede enmascarar otros hallazgos clínicos específicos de neoplasia. En este sentido, recordaremos que un dolor nocturno intenso que despierta al niño/a asociado a baja de peso sin rigidez matinal a pesar del compromiso inflamatorio articular será una alerta para descartar malignidad. El laboratorio inicial puede no ser muy orientador; por tanto, es recomendable realizar seguimiento; el hemograma es muy útil por hallazgo de citopenia (s) principalmente si se asocia a VHS y LDH elevadas persistentes.

Las manifestaciones músculo-esqueléticas y osteoarticulares en Pediatría son un factor común en las enfermedades reumatológicas y neoplásicas, distinguiéndose en muchas ocasiones al revisar acuciosamente la historia clínica, el examen físico y el estudio complementario. En este sentido, Shiner⁽¹⁴⁾ propone considerar “banderas rojas” o alertas en pacientes con síntomas músculo-esqueléticos en la fase de diagnóstico diferencial. Ellos son: fiebre / sudoración nocturna, dolor óseo no articular, dolor nocturno, pérdida de peso, trombocitopenia /equimosis y/o hematomas de fácil aparición, leucocitosis o leucopenia, alteraciones neurológicas, disociación entre nivel de PC Reactiva, VHS y recuento de plaquetas.

Finalmente, recordaremos que la anamnesis, el examen físico minucioso complementado con los exámenes de laboratorio, el mielograma y, cuando se requiera, el apoyo de la imagenología permitirán establecer un diagnóstico precoz y en consecuencia se obtendrá un mejor pronóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007; 369:767-78.
2. Miranda M, Talesnik E, González B et al. Enfermedades reumáticas y del tejido conectivo en niñez de Santiago, Chile. *Rev Chil Pediatr* 1996; 67(5): 200-5.
3. Norambuena X. Dolor músculo-esquelético en niños. *Rev Chil Reumatol* 2005; 21(4):230-4.
4. Norambuena X. Fibromialgia juvenil. *Rev Chil Reumatol* 2009; 25(4):164-166.
5. Vargas L, Miranda M. Manifestaciones osteoarticulares en la presentación inicial de la leucemia linfoblástica aguda del niño. *Rev Chil Pediatr* 1995; 66(2):98-102.
6. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology. Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001. *J Rheum* 2004; 31:390-2.
7. Gowdie PJ, Tse SM. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin North Am* 2012; 59(2):301-27.
8. Petty RE, Cassidy JT. Chronic Arthritis in Childhood. Chapter 13. En: *Textbook of Pediatric Rheumatology*, by James T. Cassidy, Ross E. Petty, Ronald M. Laxer, and Carol B. Lindsley, 6ª Ed. 2011, Pág. 211-35.
9. Riise ØR, Lee A, Cvancarova M. et al. Recent-onset childhood arthritis — association with *Streptococcus pyogenes* in a population-based study. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(7):1006-11.
10. Miranda M. Dolores óseos: los desafíos en el diagnóstico diferencial. *Rev Chil Pediatr* 2001; 72(2):154-156.
11. Cabral DA, Tucker LB. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr* 1999; 134(1):53-7.
12. Villanueva S, Norambuena X, Salgado C, Quezada A. Dolor óseo en la pesquisa precoz de leucemia linfoblástica aguda. *Pediatr al Día* 2003; 19(4):98-102.
13. Zombori G, et al. Rheumatic symptoms in childhood leukaemia and lymphoma — a ten-year retrospective study. *Pediatric Rheumatology* 2013;11:20.
14. Shiner EK, Mclean TH, Pang ChS, Rouster-Stevens K. A 9-Year-Old Girl With Ankle, Knee, and Shoulder Pain. *Arthritis Care & Res* 2012; 64(1):149-56.

LECTURAS RECOMENDADAS:

- Cassidy J, Petty RE, Laxer RM, et al. *Textbook of pediatric rheumatology*. 6th edition. Philadelphia: Saunders; 2011.
- Berard R. Approach to the Child with Joint Inflammation. *Pediatr Clin N Am* 2012; 59:245-62.
- Ozen S, Bilginer Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10(3):135-47.