

Manifestaciones reumáticas como forma de comienzo de enfermedad maligna

I. Dorronsoro Martín^a, R. Merino Muñoz^a, A. Sastre-Urguells^b, P. García-Miguel García-Rosado^b y J. García-Consuegra Molina^a

^aUnidad de Reumatología Pediátrica y ^bUnidad de Hematología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Antecedentes

Los dolores musculoesqueléticos son un motivo frecuente de consulta tanto en Atención Primaria como en Reumatología Pediátrica. En la mayoría de las ocasiones se trata de síntomas inespecíficos sin relación con enfermedades graves, sin embargo pueden presentarse como síntoma inicial de un proceso neoplásico.

Objetivo

Describir las manifestaciones clínicas y analíticas de los pacientes vistos en una Unidad de Reumatología Pediátrica cuyo diagnóstico final fue neoplasia.

Material y métodos

Estudio retrospectivo de los pacientes remitidos a una Unidad de Reumatología Pediátrica durante los años 1992-2002, y cuyo diagnóstico final fue de malignidad.

Resultados

De 3.982 pacientes atendidos, 10 tuvieron una enfermedad tumoral (0,25%). Los diagnósticos finales fueron leucemia linfoblástica aguda en 6 casos, histiocitosis de células de Langerhans en dos, sarcoma de Ewing en uno y metástasis de retinoblastoma en otro. Los síntomas más frecuentes fueron artralgias, cojera y dolor en la columna. Entre las alteraciones analíticas destacaron el aumento de la velocidad de sedimentación globular, la anemia, y un incremento de los niveles de la enzima lactato deshidrogenasa. Las pruebas de imagen contribuyeron de forma significativa al diagnóstico. La confirmación del mismo se realizó mediante medulograma en las leucemias y por biopsia ósea en los tumores sólidos.

Conclusiones

Las neoplasias deben considerarse en el diagnóstico diferencial de los dolores osteoarticulares, sobre todo si van acompañados de visceromegalia, alteraciones analíticas o radiológicas.

Palabras clave:

Dolores musculoesqueléticos. Neoplasia. Niños.

MALIGNANT DISEASE PRESENTING AS RHEUMATIC MANIFESTATIONS

Background

Musculoskeletal pain is a frequent complaint in pediatrics in both tertiary and primary care. Although musculoskeletal symptoms are not usually related to severe disease, they can represent the first manifestation of an occult malignancy.

Objective

To describe the clinical manifestations and complementary findings of the patients referred to a pediatric rheumatology unit with a final diagnosis of malignancy.

Material and methods

We performed a retrospective review of all the children referred to a pediatric rheumatology unit between 1992 and 2002 whose final diagnosis was cancer.

Results

Of 3,982 patients referred, 10 had a final diagnosis of neoplasia (0.25%). Six children were diagnosed with acute lymphoblastic leukemia, two with Langerhans' cell histiocytosis, one with Ewing's sarcoma, and one with metastases from retinoblastoma. The most frequent symptoms were arthralgias, limp, or back pain. Laboratory studies revealed anemia and a significant increase in sedimentation rate and lactate dehydrogenase values. Imaging studies contributed significantly to the diagnosis. The diagnosis was confirmed by bone marrow aspirate in children with leukemia and by bone biopsy in those with bone tumors.

Conclusions

Malignancies should be considered in the differential diagnosis of children with musculoskeletal pain, especially in the presence of organomegalies or abnormal laboratory or imaging studies.

Key words:

Musculoskeletal pain. Neoplasia. Children.

Correspondencia: Dra. I. Dorronsoro Martín.
Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Infantil La Paz.
Pº de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.
Correo electrónico: reumaped.hulp@salud.madrid.org

Recibido en febrero de 2004.
Aceptado para su publicación en julio de 2004.

INTRODUCCIÓN

Los dolores musculoesqueléticos son una causa común de consulta en Pediatría¹, y más específicamente en Reumatología Pediátrica. En estudios llevados a cabo en España^{2,3}, el 6,2% de las consultas de Atención Primaria tuvieron como motivo síndromes dolorosos del aparato locomotor, y este porcentaje fue más elevado en niños mayores de 10 años. En general, estos síntomas no son consecuencia de una enfermedad importante, pero en ocasiones son la primera manifestación de un proceso grave, cuyo diagnóstico precoz puede ser esencial para el pronóstico. Se sabe que las enfermedades malignas pueden ocasionar síntomas reumáticos, pero hay pocas referencias que incluyan estos síntomas como la primera manifestación de un tumor maligno. El objetivo de este trabajo es describir las manifestaciones clínicas y analíticas de los pacientes que acudieron a una Unidad de Reumatología Pediátrica (URP) cuyo diagnóstico final fue de neoplasia.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de las historias clínicas de los pacientes remitidos a la URP de un hospital

terciario, durante el período comprendido entre 1992 y 2002, y cuyo diagnóstico final fue de neoplasia. Se analizaron los síntomas principales, su duración, el tiempo hasta la realización del diagnóstico, los hallazgos en la exploración física, así como los principales datos analíticos. Se revisaron las pruebas de imagen y los procedimientos que condujeron a la confirmación diagnóstica.

RESULTADOS

Durante los 10 años del estudio, 3.982 pacientes nuevos fueron atendidos en la URP, de los cuales diez fueron diagnosticados de enfermedad oncológica. Seis eran mujeres y cuatro varones. La edad media al diagnóstico fue de 5,2 años (rango, 1,6-10). La media de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la consulta en la URP fue de 27,4 días (rango, 14-60), y desde la primera consulta hasta el diagnóstico definitivo fue de 16,6 días (rango, 1-53). Los diagnósticos finales fueron leucemia linfoblástica aguda (LLA) en 6 pacientes, histiocitosis de células de Langerhans en dos, sarcoma de Ewing en uno y metástasis de retinoblastoma en otro (tabla 1).

Entre los síntomas por los que los pacientes fueron remitidos destacó la presencia de artralgias en 5 pacientes,

TABLA 1. Características clínicas de los pacientes y diagnóstico definitivo

Paciente	Edad (años)	Sexo	Manifestaciones clínicas	Días desde el inicio de la clínica a la consulta	Días desde la primera consulta hasta el diagnóstico	Hb (g/dl)	Leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	VSG (mm/h)	LDH (U/l)	Pruebas de imagen*	Diagnóstico
1	1,5	V	Cojera Hepatomegalia	15	21	8,5	7,50	234	131	985	-	LLA
2	4	M	Cojera Artralgias Febrícula	30	8	11	9,80	343	83	634	↓ altura vertebral en D12 y L3	LLA
3	5,5	M	Dolor en hombro	20	10	13	9,60	347	76	1.214	Hipercaptación en clavícula	LLA
4	5	V	Artralgias Visceromegalia	14	1	8	6,94	16	61	400	-	LLA
5	7	M	Lumbalgia Fiebre	30	7	10	6,24	350	108	876	-	LLA
6	7	V	Lumbalgia Artralgias Pérdida de peso Hepatomegalia	60	2	7,6	6,90	67	123	2.393	-	LLA
7	2,5	V	Cojera Febrícula	15	53	12	9,20	539	87	408	Hipercaptación en ilíaco. Osteólisis	Histiocitosis de células de Langerhans
8	7,5	M	Cervicalgia	30	25	14	8,80	390	13	318	Osteólisis en C3	Histiocitosis de células de Langerhans
9	10	M	Dolor en hombro	15	21	13	6,00	375	37	410	Hipercaptación en húmero. Osteólisis	Sarcoma de Ewing
10	2,5	M	Tumoración en mandíbula Fiebre	45	18	9	10,00	442	133	2.092	Osteólisis en mandíbula	Metástasis de retinoblastoma

*Incluye radiología convencional, gammagrafía isotópica, tomografía computarizada y resonancia magnética. Sólo se refieren los hallazgos patológicos. V: varón; M: mujer; Hb: hemoglobina; VSG: velocidad de sedimentación globular; LDH: lactato deshidrogenasa; LLA: leucemia linfoblástica aguda.

cojera en tres y dolor de columna en otros tres, que en dos de los casos correspondía a lumbalgia y en otro a cervicalgia. Además 2 pacientes presentaron fiebre, uno febrícula y otro pérdida de peso. Dos pacientes habían sido diagnosticados previamente de osteomielitis y otro de artritis idiopática juvenil (AIJ). El caso número 10, cuyo diagnóstico final fue el de metástasis de retinoblastoma, había sido diagnosticado de retinoblastoma en el ojo derecho a los 21 meses de edad, y había recibido tratamiento con enucleación y corticoides. En la exploración física, 6 niños presentaban articulaciones dolorosas a la movilización o a la palpación, con o sin limitación de la movilidad. Ninguno presentaba derrame o tumefacción articular. Tres niños tenían hepatoesplenomegalia.

Los hallazgos de laboratorio al comienzo del estudio se muestran en la tabla 1. Lo más destacado fue el aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG), que se constató en el 90% de los casos, seguido de anemia (hemoglobina [Hb] < 12 g/dl) en el 60%. Ningún paciente tuvo leucocitosis o leucopenia, y sólo en uno de ellos se hallaron linfoblastos en sangre periférica. En el 70% de los casos se encontró linfocitosis superior a $3 \times 10^3/\mu\text{l}$ (datos no mostrados en la tabla 1). Sólo 2 pacientes tenían trombopenia con valores inferiores a $125 \times 10^3/\mu\text{l}$, y el resto presentaron valores normales o incluso elevados. Los niveles de la enzima lac-

tato deshidrogenasa (LDH) estuvieron por encima de lo normal (450 U/l) en el 60% del total.

Se realizaron pruebas de imagen en todos los pacientes. La radiografía mostró alteraciones en 3 casos, uno con LLA en el que se observó acuñamiento vertebral (fig. 1), otro con histiocitosis de células de Langerhans, que mostró una lesión osteolítica en la tercera vértebra cervical (fig. 2) y otra en el cráneo (fig. 3), y un tercer paciente en el que se objetivó una lesión osteolítica en el tercio superior de la diáfisis del húmero, y que fue diagnosticado de sarcoma de Ewing. La gammagrafía mostró zonas de hipercaptación en 3 de los 5 pacientes que se sometieron a la técnica (fig. 4). La tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM) completaron la información de las alteraciones presentes en las radiografías, y fueron más sensibles en el caso del paciente número 7 (fig. 5), cuya radiografía había sido normal.

La confirmación diagnóstica se realizó mediante medulograma en los casos de LLA, y por biopsia ósea en el sarcoma de Ewing, las histiocitosis de células de Langerhans y en la metástasis de retinoblastoma.

Si analizamos por separado los hallazgos clínicos y analíticos en el grupo más numeroso de pacientes, constituido por aquellos que finalmente fueron diagnosticados de LLA, cabe destacar que este subgrupo fue el único en el que se constató la presencia de visceromegalias (50%



Figura 1. Acuñamiento vertebral en D12 en un paciente con LLA.



Figura 2. Lesión osteolítica en C3 en un paciente con histiocitosis de células de Langerhans.

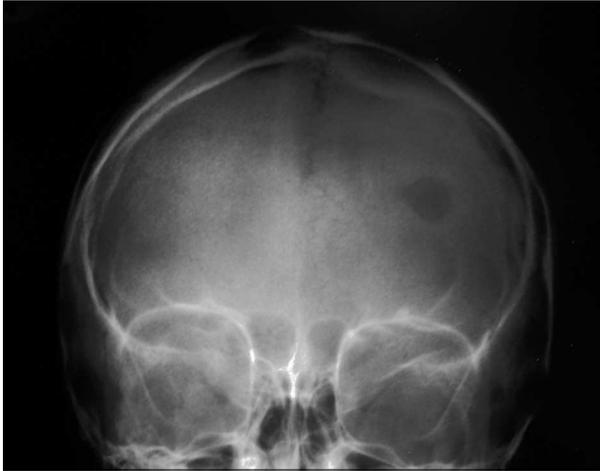


Figura 3. Lesión osteolítica en parietal izquierdo del mismo paciente de la figura 2.

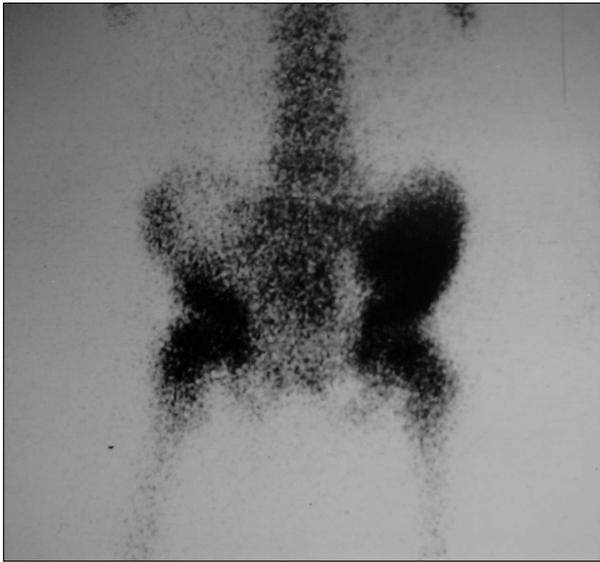


Figura 4. Gammagrafía ósea que muestra hipercaptación en iliaco izquierdo en paciente con histiocitosis de células de Langerhans.

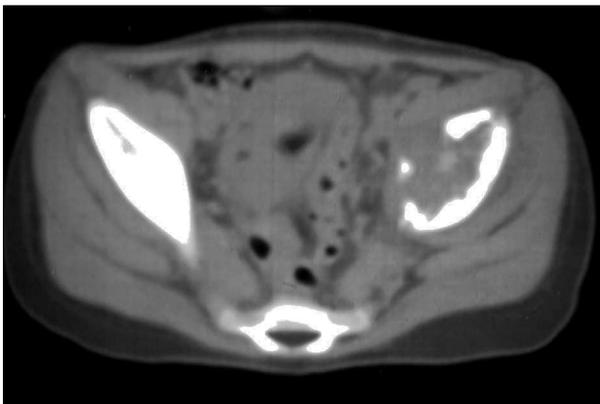


Figura 5. TC del paciente de la figura 4, donde se observa una lesión osteolítica en iliaco izquierdo.

de los casos). Además, 5 de los 6 pacientes presentaban anemia (media, 9,6 mg/dl), todos ellos tenían VSG muy elevadas (media, 97; rango, 61-131), y el hallazgo de niveles de LDH elevados fue más frecuente (83,3%) y las cifras en general más elevadas que en los pacientes con otros diagnósticos (media, 1.083,6; rango, 400-2.393).

DISCUSIÓN

Los trastornos musculoesqueléticos son muy frecuentes en la infancia. Es importante tener en cuenta que en ocasiones pueden ser la primera manifestación de un proceso neoplásico⁴⁻⁷. Según algunas series, el 11,6% de los niños diagnosticados finalmente de leucemia comenzaron con síntomas osteoarticulares⁸. En el Registro Nacional de Enfermedades Reumáticas Infantiles, realizado en España en 1995, las neoplasias constituyeron el 1% de los diagnósticos finales entre los pacientes que habían consultado por síntomas reumáticos⁹. La prevalencia de estos síntomas en niños con leucemia es del 33% según algunos estudios¹⁰. La incidencia de cáncer oculto entre los pacientes adultos con trastornos musculoesqueléticos llega a ser del 23%¹¹.

El origen de las manifestaciones musculoesqueléticas en las neoplasias se debe a distintos mecanismos¹²: a) afectación primaria, en los tumores óseos o cartilaginosos, como el sarcoma osteogénico, el tumor de Ewing y el rhabdomyosarcoma; b) metástasis óseas de tumores extraesqueléticos, siendo el neuroblastoma el más frecuente en la infancia, y c) infiltración ósea por células malignas, como ocurre en las leucemias, o por histiocitos anormales, como en el caso de las histiocitosis. En las leucemias se han implicado, además, otros mecanismos como son las hemorragias intraarticulares, respuesta inflamatoria a antígenos sinoviales, presencia de inmunocomplejos y sinovitis por cristales¹³. La osteoartropatía hipertrófica como síndrome paraneoplásico es poco frecuente en niños.

La presencia de fiebre, artralgias y alteraciones analíticas es propio de algunas formas de la AIJ. Estos signos también pueden encontrarse en los procesos malignos. En la serie de Jung y Nielsen¹⁴, el 10% de los niños referidos con sospecha de AIJ tuvieron un diagnóstico final de leucemia. Ostrov et al¹⁵ compararon un grupo de niños con AIJ y otro con LLA. En estos últimos, los dolores osteoarticulares fueron de una intensidad muy superior a la que se podría esperar por los hallazgos clínicos, y con mayor frecuencia presentaron artritis transitorias. Estos autores no encontraron diferencias significativas en las cifras de Hb, VSG, recuento de leucocitos y de plaquetas al comienzo de los síntomas. Cabral y Tucker⁴ estudiaron a 29 niños con procesos malignos que en un principio se iniciaron con síntomas reumáticos. Los signos que hicieron sospechar el diagnóstico fueron el dolor óseo no articular, el dolor intenso de espalda, los síntomas constitucionales graves y una sintomatología reumática atípica (sudoración nocturna, hallazgo de masas y alteraciones neurológicas).

En las investigaciones analíticas iniciales destacaron las alteraciones en el hemograma, la discordancia entre la cifra de plaquetas y la VSG, y las concentraciones elevadas de LDH. Este último parámetro, indicativo de una alta actividad de proliferación celular, y que se halla típicamente elevado en la LLA, mostró un valor discriminatorio en otro estudio en el que también se comparó a niños que padecían AIJ con otros que tenían LLA¹⁶. Una leucopenia, incluso moderada, siempre se debe tener en cuenta¹⁷.

Las alteraciones radiológicas observadas con más frecuencia en la leucemia aguda han sido la osteopenia, las bandas metafisarias radiolucientes, las lesiones osteolíticas, la periostitis y la osteosclerosis¹⁸. La gammagrafía ósea con tecnecio-99 en fases precoces y tardías ha mostrado alteraciones en gran parte de los niños diagnosticados de leucemia, con hipercaptación del radiofármaco en huesos largos, pelvis o columna¹⁹. Esta prueba tiene un alto valor de sensibilidad para excluir procesos malignos en niños con dolores osteoarticulares²⁰.

En el presente trabajo, la incidencia de neoplasia entre los niños remitidos a la URP fue de 0,25%, similar a otras series de las mismas características^{4,5}. Los síntomas iniciales fueron artralgias, cojera y dolor axial, con o sin síntomas constitucionales. Casi todos los pacientes tuvieron alteraciones analíticas, la más frecuente de las cuales fue la elevación de la VSG. En este estudio, al igual que en otros ya mencionados, hubo una discordancia entre la VSG y la cifra de plaquetas: un 66,6% de los casos con VSG elevada no presentaron trombocitosis, a diferencia de lo que ocurre en la mayoría de las enfermedades inflamatorias o infecciosas. Este hecho se debe a que el proceso infiltrativo de la médula ósea impide una respuesta proliferativa adecuada. Hay que destacar la alta frecuencia encontrada de concentraciones elevadas de LDH, similar a las referidas en otras series^{4,16}.

Sólo 3 niños tenían alteraciones en la radiografía convencional, y resultó más sensible la gammagrafía isotópica, que fue patológica en el 60% de los casos estudiados. La TC y la RM aportaron mucha información. El diagnóstico fue establecido por medulograma en las leucemias y por biopsia ósea en los tumores sólidos.

En resumen, las enfermedades malignas deben ser descartadas en un niño con dolores musculoesqueléticos, sobre todo cuando éstos son persistentes, van acompañados de visceromegalia o se encuentran alteraciones analíticas o en las pruebas de imagen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Malleson PN, Beauchamp RD. Diagnosing musculoskeletal pain in children. *CMAJ* 2001;165:183-8.
2. Inocencio Arocena J, Fernández Méndez MA. Dolor músculo-esquelético en pacientes pediátricos. Prevalencia y etiología en Atención Primaria. *An Esp Pediatr* 1998;48:381-4.
3. Inocencio J. Musculoskeletal pain in primary pediatric care: Analysis of 1,000 consecutive general pediatric clinic visits. *Pediatrics* 1998;102:E63.
4. Cabral DA, Tucker LB. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr* 1999;134:53-7.
5. Trapani S, Grisolia F, Simonini G, Calabri GB, Falcini F. Incidence of occult cancer in children presenting with musculoskeletal symptoms: A 10-year survey in a pediatric rheumatology unit. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:348-59.
6. Chiapco OR, Rivas-Chacón RF. Malignant large cell lymphoma presenting as musculoskeletal syndrome. *Int Pediatr* 2001;16:1-4.
7. Medrano San Idefonso M, Urruticoechea Arana A, Pastor Mouron I, Carboné Bañeres A, Calvo Escribano C. Síndrome febril y dolor en sacroiliaca izquierda en una niña de 12 años. *Rev Esp Reumatol* 2003;30:352-4.
8. Tuten HR, Gabos PG, Kumar SJ, Harter GD. The limping child: A manifestation of acute leukemia. *J Pediatr Orthop* 1998;8:625-9.
9. Grupo Español de Reumatología Pediátrica. Registro Nacional de Enfermedades Reumáticas Infantiles. *An Esp Pediatr* 1996;45:346-50.
10. Koolman AH, Kamphius SS, Weggelaar NM, Van den Bos C, Wulffraat NM, Revesz T. Children with fever peaks and bone and joint pain: Systemic juvenile idiopathic arthritis or acute lymphoblastic leukemia after all? *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:1613-6.
11. Naschitz JE, Yeshurun D, Rosner I. Rheumatic manifestations of occult cancer. *Cancer* 1995;75:2954-8.
12. Cassidy JT, Petty RE. Skeletal malignancies and related disorders. En: Cassidy JT, Petty RE, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001; p. 762-78.
13. Musiej-Nowakowska E, Rostropowicz-Denisiewicz K. Differential diagnosis of neoplastic and rheumatic diseases in children. *Scand J Rheumatol* 1986;15:124-8.
14. Jung A, Nielsen SM. Arthritis as first symptom of leukemia in children. *Ugeskr Laeger* 1998;160:2889-90.
15. Ostrov BE, Goldsmith DP, Athreya BH. Differentiation of systemic juvenile rheumatoid arthritis from acute leukemia near the onset of disease. *J Pediatr* 1993;122:595-8.
16. 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.
17. Needleman M. Childhood leukemia mimicking arthritis. *J Am Board Fam Pract* 1996;9:56.
18. Resnick D, Haghighi P. Myeloproliferative disorders. En: Resnick D, Niwayama G (eds) *Diagnosis of bone and joint disorders*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1988; p. 2459-96.
19. Shalaby-Rana E, Majd M. (99m)Tc-MDP scintigraphic findings in children with leukemia: Value of early and delayed whole-body imaging. *J Nucl Med* 2001;42:878-83.
20. Ter Meulen DC, Majd M. Bone scintigraphy in the evaluation of children with obscure skeletal pain. *Pediatrics* 1987;79:587-92.