



ORIGINAL BREVE

Dolor musculoesquelético: una forma de inicio frecuente de leucemia linfoblástica aguda

R. Casado Picón^{a,*}, M. Barrios López^b, J. de Inocencio Arocena^{a,c},
M. Baro Fernández^b y J.L. Vivanco Martínez^b

^aSección de Reumatología Infantil, Servicio de Pediatría, Hospital Doce de Octubre, Madrid, España

^bSección de Hematooncología Infantil, Servicio de Pediatría, Hospital Doce de Octubre, Madrid, España

^cÁrea 4 de Atención Primaria, Hospital Doce de Octubre, Madrid, España

Recibido el 21 de agosto de 2009; aceptado el 18 de enero de 2010

Disponible en Internet el 22 de abril de 2010

PALABRAS CLAVE

Neoplasia;
Leucemia;
Dolor
musculoesquelético;
Cojera

KEYWORDS

Neoplasms;
Leukaemia;
Musculoskeletal
system pain;
Limp

Resumen

El dolor musculoesquelético es una consulta común en la infancia, y su etiología generalmente es banal. Sin embargo, hay que tener presente que los procesos neoplásicos pueden causar este tipo de síntoma.

De hecho, 4 de las 9 leucemias diagnosticadas en nuestro hospital entre noviembre de 2008 y julio de 2009 se iniciaron con dolor musculoesquelético.

Por este motivo, presentamos los casos de leucemia y revisamos los distintos parámetros a tener en cuenta para sospechar y realizar una detección precoz de estos procesos, ya que esto supone una mejoría importante del pronóstico.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Musculoskeletal pain: A common initial sign of acute lymphoblastic leukaemia

Abstract

Musculoskeletal pain is a common complaint in paediatrics usually due to benign diseases. Nevertheless neoplasms, particularly acute leukaemia, must be considered in the differential diagnosis. During the last 9 months 4 of the 9 patients diagnosed with acute leukaemia at our hospital presented with a limp, arthralgias, lumbar or bony pain.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rocapi@telefonica.net (R. Casado Picón).

We describe these cases and review the clinical and analytical parameters that help to differentiate benign pain from that associated with a malignant disease. The early detection of these processes may represent a significant improvement in their prognosis. © 2009 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El dolor musculoesquelético es un motivo de consulta frecuente en pediatría y, aunque en general su etiología es benigna, ocasionalmente puede ser la manifestación inicial de una neoplasia. Este ha sido el caso en nuestro hospital, ya que en los últimos 9 meses (de noviembre de 2008 a julio de 2009) 4 niños con leucemia (de los 9 casos diagnosticados en este período) se iniciaron con síntomas osteomusculares.

El objetivo del artículo es destacar los hallazgos clínicoanalíticos que deben hacer sospechar un proceso maligno en niños con síntomas musculoesqueléticos.

Casos clínicos

Caso 1

Varón de 3 años de edad con cuadro de 4 días de evolución de fiebre, cojera e impotencia funcional de pierna derecha, que ingresa por sospecha de artritis séptica de cadera. Se inicia tratamiento antibiótico intravenoso y se realiza artrotomía urgente. Durante el ingreso se observa hepatomegalia a 2 cm del reborde costal derecho, leucopenia y neutropenia mantenidas, por lo que se realiza extensión de sangre periférica en la que se observan linfocitos atípicos. El estudio de médula ósea revela una leucemia linfoblástica aguda (LLA).

Caso 2

Niña de 5 años que ingresa por sospecha de osteomielitis en el tercio proximal del fémur. Dos semanas más tarde reingresa con sospecha de osteomielitis de húmero derecho por persistencia de picos febriles y dolor sin clara causa traumática. Las radiografías y ecografías fueron normales, y la gammagrafía ósea no resultó concluyente. La paciente presentó desde el primer ingreso leucopenia con neutropenia, con extensión de sangre periférica normal. Ante la persistencia de fiebre, dolor óseo fluctuante en los miembros superiores que no varía con el tratamiento antibiótico, lactatodeshidrogenasa (LDH) de 814 UI/l (100–400 UI/l) y leucopenia mantenida, se realiza estudio de médula ósea que demuestra infiltración blástica y confirma una LLA.

Caso 3

Mujer de 12 años previamente sana diagnosticada en urgencias de monoartritis de rodilla izquierda, por lo que recibió tratamiento con antiinflamatorios. La analítica realizada sólo reveló una discreta anemia (hemoglobina

de 11,1 g/dl). Durante los siguientes 2 meses continúa presentando artralgias erráticas y fiebre intermitente, hasta que vuelve a urgencias por artralgias del tobillo derecho que interfieren con la deambulacion. Es diagnosticada de artritis de tobillo y anemia leve, se pauta ibuprofeno y es derivada a consulta de reumatología. Tres días después persiste con dolor, por lo que ingresa para estudio. La exploración revela dolor muy significativo en la metafisis distal de la tibia, sin tumefacción ni limitación de la movilidad articular, por lo que se solicita extensión de sangre periférica, bioquímica y reactantes; destaca un recuento con el 34% de blastos y LDH de 187 UI/l. El medulograma confirma una LLA.

Caso 4

Niño de 8 años de edad previamente sano seguido en traumatología por dolor lumbar de 3 semanas de evolución tras traumatismo local que cede parcialmente con analgesia habitual. Las radiografías de columna lumbosacra y caderas no muestran alteraciones. Ingresó con sospecha de osteomielitis por fiebre de 38 °C y aumento del dolor de 3 días de evolución. En la anamnesis destaca una pérdida de peso de 3 kg en el último mes, y en la exploración se aprecia leve palidez de piel y mucosas, dolor a la palpación en apófisis espinosas lumbares y dificultad en la marcha por dolor, sin alteraciones neurológicas. En la analítica inicial se observa pancitopenia (hemoglobina de 9,8 g/dl, 2.070 leucocitos/ μ l con 200 neutrófilos/ mm^3 y 112.000 plaquetas/ μ l) sin alteraciones en la extensión de sangre periférica. Ante la persistencia de pancitopenia se repite extensión de sangre periférica, donde se observan blastos. El diagnóstico de LLA se confirma tras realizar estudio de médula ósea.

Discusión

Los trastornos musculoesqueléticos son muy frecuentes en la infancia y, aunque generalmente su etiología es benigna, también pueden representar la primera manifestación de un proceso neoplásico¹. Dentro de las neoplasias, la leucemia aguda, y concretamente la LLA, es la que con mayor frecuencia produce dolor, cojera o rechazo de la marcha, así como artritis transitoria. La prevalencia de estos síntomas como forma de presentación de la LLA es del 21–33%, aunque pueden estar presentes hasta en un 62% de los casos.

Las manifestaciones musculoesqueléticas en la leucemia son secundarias a la infiltración ósea por células malignas, aunque también pueden contribuir otros mecanismos, como el hemartros, los inmunocomplejos circulantes y la sinovitis por cristales².

Estas presentaciones pueden simular procesos infecciosos o enfermedades reumáticas, lo que contribuye a retrasar el diagnóstico correcto.

En la literatura médica revisada no hemos encontrado estudios que valoren de forma sistemática los datos analíticos, clínicos y radiológicos de niños diagnosticados inicialmente de infección y que finalmente tuvieron LLA. En el 61%, el motivo de consulta fue fiebre. En las leucemias, el dolor (localizado habitualmente en huesos lagos y cuerpos vertebrales) y la fiebre suelen ser intermitentes y no responden al tratamiento antibiótico, como sí sucede en las infecciones³. Estos síntomas de alarma estuvieron presentes en nuestros pacientes 1 y 2. Los estudios de imagen y cultivos negativos pueden ayudar al diagnóstico diferencial de estos procesos¹.

Otra característica de las enfermedades inflamatorias, en general, e infecciosas, en particular, es que cursan con elevación de reactantes (VSG, número de plaquetas, etc.); sin embargo, en las leucemias el proceso infiltrativo de la médula ósea impide una respuesta proliferativa adecuada hasta en un 60% de los casos, por lo que se describe una discordancia entre la VSG y la cifra de plaquetas⁴. Esto ocurrió en todos los casos presentados.

La confusión entre leucemias y enfermedades reumáticas, como sucedió en nuestro tercer caso, es un hecho frecuente⁵. En la serie de Jung y Nielsen, el 10% de los niños referidos con sospecha de artritis idiopática juvenil tuvo un diagnóstico final de leucemia⁶. En un trabajo español⁴ que abordaba la incidencia de neoplasia en niños remitidos a la consulta de reumatología por artralgiyas, cojera o dolor axial, esta fue del 0,25%, similar a otras series de las mismas características^{7,8}.

Los datos que deben hacer sospechar procesos malignos en niños con dolor musculoesquelético son dolor óseo no articular, dolor intenso de espalda, dolor que persiste por la noche, síntomas constitucionales graves, interferencia con la actividad, edad menor de 4 años y sintomatología reumática atípica (incluidos sudoración nocturna, hallazgo de masas y alteraciones neurológicas)⁸. Asimismo, cabe destacar en los hallazgos analíticos la discordancia en el número de plaquetas entre los pacientes con artritis inflamatorias y fiebre (generalmente elevado) y niños con LLA (disminuido, con o sin otras citopenias), o la elevación de la concentración de LDH. Esta última, aunque orientativa y muy indicativa, es inespecífica y puede encontrarse elevada en todos aquellos procesos que conllevan proliferación celular, desde procesos inflamatorios inespecíficos hasta neoplasias como la LLA. Sin embargo, varios estudios han demostrado que la concentración de LDH permite discriminar entre niños con artritis idiopática juvenil y pacientes con LLA⁹. Otros autores proponen que los 3 factores más importantes que predicen el diagnóstico de LLA son el dolor óseo nocturno, plaquetas entre 150.000 y 250.000 μl y recuento de leucocitos inferior a 4.000 μl ¹⁰.

A pesar de estas reglas generales, estas alteraciones frecuentemente no se hallan presentes o son muy leves, como en el caso 3, lo que contribuye al retraso diagnóstico¹¹. Una leucopenia, incluso moderada, siempre debe tenerse en cuenta, como sucedió en los casos 1 y 2.

En lo relativo a los estudios de imagen, casi la mitad de los casos de LLA y síntomas osteomusculares (44%) presentan cambios radiográficos, como osteopenia difusa, bandas metafisarias, reacción perióstica, lesiones líticas o esclerosas, aunque no existe una correlación entre los síntomas y las

lesiones radiológicas¹. De hecho, ninguno de nuestros pacientes tenía alteraciones radiológicas.

La gammagrafía ósea con tecnecio 99 tiene mayor sensibilidad que la radiografía simple para detectar procesos malignos en niños con dolores osteoarticulares. Así, un 60% de los niños diagnosticados de leucemia presenta hipercaptación del radiofármaco en los huesos largos, la pelvis o la columna¹². Sin embargo, en el único de los casos presentados en el que se realizó una gammagrafía previa al diagnóstico ésta orientó hacia un proceso infeccioso y puso de manifiesto la conocida falta de especificidad de esta prueba. En lesiones localizadas, la resonancia magnética puede ser más específica.

Con respecto al caso 4, es interesante comentar que el dolor de espalda que persiste o empeora con el paso del tiempo merece una cuidadosa atención. En una serie publicada, hasta un 50% de los niños derivados a una consulta de traumatología por dolor de espalda presentaba enfermedad grave subyacente, como infecciones o procesos tumorales¹³.

Como conclusión, vale decir que en cualquier niño con sospecha de artritis con características atípicas, como citopenias, elevación de LDH, anomalías en la gammagrafía ósea o en la resonancia magnética se debe realizar un examen de médula ósea que confirmará o no la sospecha diagnóstica de LLA. Esto es especialmente importante si se considera el tratamiento con corticoides, ya que estos pueden inducir una respuesta transitoria de la leucemia, lo que puede interferir con la evaluación diagnóstica¹⁴.

Dado que el diagnóstico precoz de LLA disminuye significativamente su morbimortalidad, y que ésta con frecuencia se inicia con síntomas musculoesqueléticos que se pueden confundir con trastornos reumatológicos, este diagnóstico debe considerarse en niños con dolores musculoesqueléticos, máxime si son persistentes, recurrentes o con limitación funcional, o se acompañan de visceromegalias, anomalías en sangre periférica, alteraciones analíticas o en las pruebas de imagen⁶.

Para esto se debe realizar un hemograma con extensión de sangre periférica, incluso de manera seriada, dado que pueden ser normales al inicio de la enfermedad, lo que hace más difícil el diagnóstico diferencial^{11,15}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Sinigaglia R, Gigante C, Bisinella G, Varotto S, Zanesco L, Turra S. Musculoskeletal manifestations in pediatric acute leukemia. *J Pediatr Orthop*. 2008;28:20–8.
2. Malagolowkin MH, Quinn JJ, Steuber CP, Siegel SE. Clinical assessment and differential diagnosis of the child with suspected cancer. En: Pizzo PA, Poplack DG, editores. *Principles and practice of Pediatric Oncology*, 5 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 165–81.
3. Forgie SE, Robinson JL. Pediatric malignancies presenting as a possible infectious disease. *BMC Infect Dis*. 2007;7:44.
4. Dorrnsoro Martín I, Merino Muñoz R, Sastre Urguellés 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.

5. Murray M, Tang T, Ryder C, Mabin D, Nicholson JC. Childhood leukaemia masquerading as juvenile idiopathic arthritis. *BMJ*. 2004;329:959-61.
6. Jung A, Nielsen SM. Arthritis as first symptom of leukemia in children. *Ugeskr Laeger*. 1998;160:2889-90.
7. 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.
8. Cabral DA, Tucker L. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr*. 1999;134:53-7.
9. Wallendal M, Stork L, Hollister JR. 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.
10. Jones OY, Spencer CH, Bowyer SL, Dent PB, Gottlieb BS, Rabinovich CE. A multicenter case-control study on predictive factors distinguishing childhood leukaemia from juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics*. 2006;117:e840-4.
11. Jonsson O, Sartain P, Ducore JM, Buchanan GR. Bone pain as an initial symptom of childhood acute lymphoblastic leukemia: Association with nearly normal hematologic indexes. *J Pediatr*. 1990;117:233-7.
12. 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.
13. Turner P, Green JH, Galasko CS. Back pain in childhood. *Spine*. 1989;14:812-4.
14. Revesz T, Kardos G, Kajtar P, Schuler D. The adverse effect of prolonged prednisolone pretreatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 1985;55:1637-40.
15. Barbosa C, Nakamura C, Terreri MT, Lee ML, Petrilli AS, Hilário MO. Musculoskeletal manifestations as the onset of acute leukemias in childhood. *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78:481-4.