

Manifestaciones articulares como debut de leucemia aguda linfoblástica.

Presentación de tres casos

Dres. Carolina Oliver*, Regina Guadagna †, Juan Zunino ‡, Cecilia Guillermo §, Lilián Díaz ††

Cátedra de Hematología. Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

Resumen

La leucemia aguda linfoblástica tiene una incidencia global de 1,7/100.000 habitantes/año y es la enfermedad oncológica más frecuente en la infancia. La presentación con dolores óseos y articulares es frecuente en los adolescentes y niños, con una incidencia reportada de 1/3 de los casos. Se describen tres casos de leucemia aguda linfoblástica diagnosticados en la Cátedra de Hematología del Hospital de Clínicas con debut bajo forma de artritis. Esta forma conlleva en general un retraso en el diagnóstico debido a un bajo índice de sospecha.

Palabras clave: LEUCEMIA-LINFOMA LINFOBLÁSTICO
DE CÉLULAS PRECURSORAS
ARTRITIS

Keywords: PRECURSOR CELL LYMPHOBLASTIC
LEUKEMIA-LYMPHOMA
ARTHRITIS

Introducción

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) tiene una incidencia global de 1,7/100.000 habitantes/año⁽¹⁾ y es la enfermedad oncológica más frecuente en la infancia. En Uruguay, según datos del Registro Uruguayo de Enfer-

medades Hematológicas, la incidencia de LAL es de 1,76/100.000 habitantes/año⁽²⁾.

Existen dos tipos de LAL, B o T, dependiendo de la célula linfoide precursora. Las LAL se presentan con elementos clínicos que sugieren la presencia de una pancitopenia como son infecciones, anemia y/o sangrados por plaquetopenia, y con elementos que sugieren compromiso medular como dolores óseos. Las LAL B característicamente pueden tener compromiso de partes blandas, piel y huesos. La presentación con dolores óseos y articulares es frecuente en adolescentes y niños, con una incidencia reportada de 1/3 de los casos^(3,4). Reportamos aquí tres casos con esta forma de presentación dada su importancia en la práctica clínica de los médicos de adultos.

Casos

Caso 1

Paciente de sexo masculino, 19 años. Antecedentes personales (AP): fumador. Consulta por dolor en codo izquierdo. Comienza cinco meses previos al diagnóstico con dolor y edema en codo izquierdo, intenso, con componente nocturno que no calma con analgésicos comunes. Realiza múltiples consultas en policlínica indicándose analgésicos vía oral. Dos meses previos al diagnóstico agrega dolor de iguales características en rodilla izquierda, fiebre de hasta 40 °C y repercusión general, por lo que ingresa al hospital. Al examen se destaca: pa-

* Asistente de Cátedra de Hematología. Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela. Universidad de la República. Uruguay.

† Residente de Cátedra de Hematología. Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela. Universidad de la República. Uruguay.

‡ Profesor Adjunto de Cátedra de Hematología. Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela. Universidad de la República. Uruguay.

§ Profesora Agregada de Cátedra de Hematología. Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela. Universidad de la República. Uruguay.

†† Profesora de Cátedra de Hematología. Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela. Universidad de la República. Uruguay.

Correspondencia: Ana Carolina Oliver Solimano. Cátedra de Hematología. Hospital de Clínicas. Av. Italia s/n. Montevideo, Uruguay. Correo electrónico: carolinaoliver@adinet.com.uy

Recibido: 9/12/12

Aceptado: 30/3/13

lidez cutáneo mucosa, a nivel linfoganglionar adenopatías firme-elásticas, móviles, indoloras de 1,5 cm, a nivel submaxilar, supraclavicular, axilar e inguinal bilateral. Esplenomegalia grado I. A nivel osteoarticular presenta tumoración de codo izquierdo que compromete brazo y antebrazo, con elementos fluxivos e impotencia funcional. Tumefacción en rodilla izquierda de iguales características. De la paraclínica se destaca: anemia normocítica normocrómica con hemoglobina (Hb) de 10,4 g/dL, glóbulos blancos (GB) y plaquetas normales. Velocidad de eritrosedimentación (VES): 60 mm/h. Radiografía (Rx) codo izquierdo: lesión ósea con reacción perióstica en húmero distal. Tomografía axial computarizada (TAC): reacción perióstica circunferencial a nivel del 1/3 distal de diáfisis y metáfisis del húmero izquierdo. Aumento de partes blandas en región ventral. Sin compromiso articular. Resonancia nuclear magnética (RNM): sugiere proceso sarcomatoso. La biopsia de la tumoración concluye como diagnóstico: sarcoma de células pequeñas y redondas cuya morfología con técnicas convencionales podría plantear diagnóstico diferencial entre: sarcoma de Ewing, linfoma u osteosarcoma de células pequeñas. En la evolución, dada la persistencia de anemia y aparición de leucocitosis, se realiza un estudio de lámina periférica (LP) que evidencia la presencia de linfoblastos, por lo que se consulta con hematólogo. Se realiza mielograma que muestra: 99% de linfoblastos tipo L2 de la clasificación FAB e inmunofenotipo (IF) de médula ósea (MO) que informa 70% de blastos CD45+, CD34-, CD19+, CD79a citoplasmático+, CD10+, TdT-, KAPPA/LAMBDA-. Leucemia linfoblástica B común, bcr-abl negativo. Se realiza tratamiento en base a plan Hyper-CVAD/MA (compuesto por: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, dexametasona, metotrexate, citarabina, metilprednisolona y punciones lumbares con metotrexate y citarabina) con remisión completa (RC) luego de la primera serie de tratamiento, quedando sin deformaciones óseas ni impotencia funcional.

Caso 2

Paciente de sexo masculino, 16 años, sin AP a destacar. Consulta por dolor en rodilla izquierda. Comienza un mes previo a la consulta, con dolor e impotencia funcional en rodilla izquierda y en hombro izquierdo, que no calman con analgésicos comunes y presentan componente nocturno y fiebre de 38°C. Del examen se destaca: palidez leve cutáneo mucosa y signo de Craver negativo. A nivel osteoarticular: edema, calor, rubor y dolor exquisito a la palpación de rodilla izquierda. El planteo diagnóstico inicial fue de un síndrome oligoarticular de causa infecciosa o el inicio de una artritis reumatoide juvenil (ARJ). Paraclínica: hemograma: GB: 3.200/mm³, neutrófilos:

1.600/mm³, linfocitos: 1.000/mm³, Hb: 9,8 g/dL, volumen corpuscular medio (VCM): 88 fL, plaquetas: 330.000/mm³. Proteína C reactiva (PCR): 82; VES: 77 mm/h. Rx de articulaciones afectadas: normales. Anticuerpos antinucleares (ANA): negativo. Complemento: normal. Factor reumatoideo (FR) < 10 U/mL. Anticuerpo antipéptido citrulinado: negativo. Antiestreptolisinas (AELO): +. *Chlamidia Psittacci*: + 1/128. Se realiza tratamiento en base a soporte, antibióticos y prednisona vía oral. Dada la persistencia de dolores óseos intensos y anemia se realiza consulta con reumatólogo y hematólogo, inicialmente se realiza un estudio del metabolismo del hierro con el planteo diagnóstico de anemia inflamatoria: sideremia: 39 ig/dL, transferrina: 336 mg/dL, ferritina: 1.139 ng/mL, IST: 12%. El estudio de LP mostró linfoblastos tipo L1 y el mielograma: 80 % de linfoblastos con IF de MO: 70% de blastos CD19+, CD34+, CD10++, CD20-, IgM-. En suma: LAL B común. Estudio citogenético: t(12;21), t(4;11), t(9;22) y t(1;19) negativas. El paciente fue tratado con plan quimioterápico (QT) por hematólogos pediátricos.

Caso 3

Paciente de sexo masculino, 18 años, con AP de trastorno de personalidad tipo esquizoide. Consulta por dolores óseos. Comienza 20 días previo a la consulta con dolores articulares a nivel de ambas rodillas que calmaban parcialmente con analgésicos comunes, con componente nocturno. Agrega en la evolución dolor a nivel de tarsos. Presenta fiebre de 38 °C. Realiza múltiples consultas en emergencias móviles por este cuadro. Del examen se destaca: palidez cutáneo mucosa moderada, signo de Craver + y esplenomegalia grado I. A nivel osteoarticular: dolor a la palpación de articulaciones metatarso falángicas con calor y rubor local y dolor intenso a la palpación interlínea articular. Paraclínica: hemograma: GB: 5.790/mm³, neutrófilos: 1.440/mm³, linfocitos 3.200/mm³, Hb: 8,7 g/dL, VCM: 82 fL, plaquetas: 67.000/mm³. VES: 99 mm/h. Dada la presencia de bicitopenia con síndrome oligoarticular, se plantea LAL, por lo que se realiza estudio de LP que informó 30% de linfoblastos. El mielograma muestra: 77 % de linfoblastos con IF con 70% de blastos linfoides: CD34-, CD45-, CD38++, CD117-, HLA-DR+, CD19+, CD20-/+, CD10++, CD22+, IgS-, CD79a+. En suma, LAL B común. El estudio citogenético no mostró alteraciones con bcr-abl negativa. Se realiza plan de QT BFM basado en una inducción con prednisona, daunorubicina, l-asparaginasa y vincristina.

El resumen de cada caso se presenta en la tabla 1.

Discusión

La LAL es la enfermedad oncológica más frecuente en la infancia y corresponde al 20% de las leucemias de

Tabla 1. Características al debut

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad (años)	19	16	18
Tipo de articulaciones comprometidas	Rodilla Codo	Rodilla Hombro	Rodilla Tarsos
Fiebre	Sí	Sí	Sí
Hemograma inicial:			
GB (/mm ³)	8.600	3.200	5.790
Hb (g/dL)	10,4	9,8	8,7
Plaquetas (/mm ³)	347.000	330.000	67.000
VES (mm/h)	60	77	99
Latencia entre primera consulta y diagnóstico	5 meses	1 mes y 1/2	semanas

GB: glóbulos blancos; Hb: hemoglobina; VES: velocidad de eritrosedimentación

Tabla 2. Condiciones para el estudio de médula ósea

<i>Elementos que orientan a evaluar la médula ósea</i>
Dolor articular con componente nocturno
Leucopenia
Trombocitopenia
Anemia + dolor articular con componente nocturno

Tabla 3. Fisiopatología del dolor articular⁽⁹⁾

<i>Causas del dolor articular en leucemia aguda linfoblástica</i>
Infiltración blástica de la sinovial
Hemartrosis: plaquetopenia
Reacción sinovial: infiltración periostio o capsular
Sinovitis por depósito de inmunocomplejos
Depósito de cristales de urato

adultos. La presentación bajo forma de artritis puede ser la única manifestación de la leucemia, lo que en general produce un significativo retardo en el diagnóstico debido a la multiplicidad de patologías que pueden generarla. Esta presentación bajo forma de artritis tiene ciertas características especiales: es más frecuente en niños y adolescentes, las articulaciones más afectadas son rodillas, articulación tibio-tarsiana, carpo, codo, hombros y cadera, si bien en general son pauci articulares⁽⁵⁻⁷⁾. En esta serie todos tuvieron en común la participación de la articulación de la rodilla al igual que lo observado en los artículos referidos.

En esta serie la media de la latencia entre la primera consulta y el diagnóstico definitivo de LAL fue de nueve semanas, siendo entre dos y siete meses en los reportes internacionales^(6,8). Las causas para esta demora son varias, entre ellas el planteo de patologías más frecuentes a saber, los tres pacientes tuvieron múltiples consultas previas donde se plantearon diagnósticos alternativos: ARJ, dolor psicósomático o sarcoma. Otra de las causas de la latencia en el diagnóstico es el uso habitual de cor-

ticoides en las patologías articulares, los cuales, por su poder linfólítico, generan una mejoría clínica inicial.

El diagnóstico diferencial de esta entidad debe plantearse con múltiples patologías:

1. Reumatológicas: ARJ, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, vasculitis.
2. Infecciosas: osteomielitis, artritis séptica, mononucleosis, pertusis y virus.
3. Otras neoplasias: neuroblastoma metastásico, rhabdomyosarcoma metastásico, retinoblastoma metastásico, linfoma no Hodgkin, histiocitosis de células de Langerhans, sarcoma de Ewing u osteosarcoma.
4. Dolores psicósomáticos⁽⁹⁾.

Dado que esta forma de presentación es más frecuente en adolescentes y niños, el diagnóstico diferencial más importante es con la ARJ. Esta última se estratifica en tres subtipos: pauciarticular (menos de cinco articulaciones comprometidas), poliarticular (cinco o

más articulaciones comprometidas) y sistémica, caracterizada por fiebre, rash y artritis, siendo esta última la forma que más se confunde con la LAL^(9,10). Los elementos atípicos descritos en la literatura que en el planteo de ARJ deben desencadenar la búsqueda de una LAL son: dolor predominantemente nocturno que lo despierta en la noche, grado de dolor desproporcionado a la severidad de la artritis, dolor que requiere opiáceos, mejoría al iniciar corticoides con rápido deterioro posterior y patrón asimétrico del compromiso articular^(6,11). A nivel paraclínico, se debe sospechar frente a la presencia de una anemia severa o desproporcionada con respecto al planteo de una anemia inflamatoria, leucopenia, neutropenia y linfocitosis relativa^(6,8,9,11). Destacamos que inicialmente puede no haber alteraciones en el hemograma y que la presencia de blastos en la lámina periférica es infrecuente al comienzo del cuadro, pero es una herramienta diagnóstica a tener en cuenta dada su fácil realización. En esta serie el factor común que motivó el estudio de médula fue la presencia de anemia y las características atípicas del dolor articular. La leucopenia fue leve en uno de los pacientes y uno se presentó con plaquetopenia. La VES fue anormal en 100% de los casos como se observa en la literatura internacional, dado que es un parámetro inespecífico no es de utilidad en el algoritmo diagnóstico^(5,11). En un estudio multicéntrico, retrospectivo, publicado por Jones y colaboradores en el año 2005, que incluyó 277 pacientes durante su visita inicial a un centro de reumatología pediátrica, se identificaron los factores predictivos de leucemia en base a parámetros clínicos y de laboratorio. Estos autores observaron que la presencia de dos parámetros de laboratorio alterados (anemia, plaquetopenia o leucopenia) más dolor articular nocturno, tiene una sensibilidad de 100% y especificidad de 85% en el diagnóstico de LAL⁽¹⁰⁾. Dos de los pacientes presentaron las características antes mencionadas y destacamos que la latencia en el diagnóstico en ellos fue menor con respecto a la del caso 1, quien presentó solo anemia y dolor articular con el consiguiente retraso diagnóstico (tabla 2).

Los hallazgos radiológicos observados con mayor frecuencia en las LAL con compromiso articular son: osteopenia, bandas metafisarias radiolucetas, lesiones osteolíticas, periostitis y osteosclerosis. Los estudios con mayor sensibilidad en el diagnóstico de estas lesiones son por orden de importancia: TAC, RNM, centellograma óseo y por último las radiografías óseas⁽¹²⁻¹⁴⁾. En el caso 1, la lesión más característica hallada fue periostitis y en el caso 2 las radiografías fueron normales. La fisiopatología del dolor articular se describe en la tabla 3.

Algunos autores han reportado una tendencia a mejor sobrevida global en esta forma de presentación, pero esto no ha sido avalado por ensayos clínicos randomizados aún⁽¹⁵⁾.

Conclusiones

La presentación de LAL como artritis es una forma relativamente frecuente, correspondiendo al 30% en algunas series. Esta forma conlleva en general un retraso en el diagnóstico debido a un bajo índice de sospecha desde la atención primaria. Distintos factores se han encontrado como predictores de LAL, siendo los más importantes la presencia de citopenias y el dolor óseo persistente con componente nocturno. Los exámenes de laboratorio inicialmente pueden ser normales o mostrar cambios sutiles. Planteamos que ante un adolescente o adulto joven que presente dolor articular de etiología no aclarada asociado o no a citopenias debe pensarse en el diagnóstico diferencial de LAL y proceder a los estudios de médula necesarios.

Abstract

The worldwide annual incidence of acute lymphoblastic leukemia is 1.7 per 100,000 people and it constitutes the most common form of cancer in childhood. Bone and joint pain as an initial manifestation of cancer is frequent in adolescents and children, the incidence reported accounting for 1 out of three cases. The study describes three cases of acute lymphoblastic leukemia diagnosed in the Hematology Chair of the University Hospital, the initial presentation of which was arthritis, being diagnose delayed due to the low rates of suspicion.

Resumo

A incidência global da leucemia aguda linfoblástica é de 1,7/100.000 habitantes/ano sendo a patologia oncológica mais frequente na infância. A apresentação com dores ósseas e articulares é frequente nos adolescentes e nas crianças, com uma incidência de 1/3 dos casos. Descrevemos três casos de leucemia aguda linfoblástica diagnosticados na Cátedra de Hematologia do Hospital das Clínicas que se apresentaram ao principio como artrite. De maneira geral, esta forma de apresentação causa um atraso no diagnóstico, pois poucas vezes se suspeita de leucemia.

Bibliografía

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008. Bethesda: National Cancer Institute, 2010. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/. [Consulta: 30 de nov de 2012].

2. **Sociedad de Hematología del Uruguay.** Registro Nacional de Hemopatías Malignas. Montevideo: SHU, 2011. Disponible en: http://www.shu.com.uy/info_util_registro_leucemias.html. [Consulta: 30 de nov de 2012].
3. **Cabral DA, Tucker LB.** Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr* 1999; 134(1):53-7.
4. **Jonsson OG, 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(2 Pt 1):233-7.
5. **Barbosa CM, Nakamura C, Terreri MT, Lee ML, Petrilli AS, Hilário MO.** Manifestações músculo-esqueléticas como apresentação inicial das leucemias agudas na infância. *J Pediatr (Rio J)* 2002; 78(6):481-4.
6. **Ostrov BE, Goldsmith DP, Athreya BH.** Differentiation of systemic juvenile rheumatoid arthritis from acute leukemia near the onset of disease. *J Pediatr* 1993; 122(4):595-8.
7. **Usalan C, Ozarslan E, Zengin N, Büyükaýk Y, Güllü YH.** Acute lymphoblastic leukaemia presenting with arthritis in an adult patient. *Postgrad Med J* 1999; 75(885):425-7.
8. **Bradlow A, Barton C.** Arthritic presentation of childhood leukaemia. *Postgrad Med J* 1991; 67(788):562-4.
9. **Robazzi TC, Barreto JH, Silva LR, Santiago MB, Mendonça N.** Osteoarticular manifestations as initial presentation of acute leukemias in children and adolescents in Bahia, Brazil. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29(9):622-6.
10. **Jones OY, Spencer CH, Bowyer SL, Dent PB, Gottlieb BS, Rabinovich CE.** A multicenter case-control study on predictive factors distinguishing childhood leukemia from juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2006; 117(5):e840-4.
11. **Murray MJ, Tang T, Ryder C, Mabin D, Nicholson JC.** Childhood leukaemia masquerading as juvenile idiopathic arthritis. *BMJ* 2004; 329(7472):959-61.
12. **Vargas L, Miranda M.** Bone Manifestaciones osteoarticulares en la presentación inicial de la leucemia linfoblástica aguda del niño. *Rev Chil Pediatr* 1995; 66(2); 98-102.
13. **Dorronsoro 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(5):393-7.
14. **Serra-Bonett N, Guzmán Y, Rodríguez E, Millán A, Rodríguez MA.** Leucemia aguda en niños con diagnóstico erróneo de artritis idiopática juvenil. *Reumatol Clin* 2008; 4(2):70-3.
15. **Marwaha RK, Kulkarni KP, Bansal D, Trehan A.** Acute lymphoblastic leukemia masquerading as juvenile rheumatoid arthritis: diagnostic pitfall and association with survival. *Ann Hematol* 2010; 89(3):249-54.