Manifestaciones osteoarticulares en la presentación inicial de la leucemia linfoblástica aguda del niño

Lautaro Vargas P.^{1,2}; Marta Miranda M.^{1,2}

Bone and joint pain in patients with acute lymphocytic leukemia

Bone and joint signs and symptoms were retrospectively studied in 70 consecutive patients under 15 years of age with acute lymphocytic leukemia. Bone and/or joint symptoms, mainly pain, were recorded among 37.5% of patients. Bone or joint pain were the primary cause of consultation in 11.4% of the whole cases, they were an accompanying, even though severe, spontaneously referred symptom in 12.9% of patients and a mild event in another 11.4% of affected children. The early hematological findings were nearly normal in the first subgroup of patients and this accounted for initial mistaken and delayed diagnosis, which included rheumatic, orthopedic and even psychiatric conditions. In the other two subgroups there were no diagnostic errors in the first approach. Osseous and articular findings did not modify prognosis, because there were not significant differences in survival rates among patients with or without bone and/or joint pain. Unexplained bone or joint pain together with minor hematological abnormalities should prompt differential diagnosis with acute leukemia.

[Key words: leukemia, lymphocytic acute, arthritis, bone pain, osteoarthritis.]

Las manifestaciones osteoarticulares ocurren como síntoma inicial de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) con mucha frecuencia. En algunos pacientes pueden ser de gran intensidad, hasta el punto de constituir el motivo de consulta. La relevancia de dichos síntomas puede sugerir diagnósticos errados, como afecciones traumatológicas, ortopédicas o reumatológicas. Algunos pacientes reciben tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o corticoides que enmascaran la leucemia o aminoran los síntomas y signos hematológicos, que en muchos casos pueden ser leves o moderados¹, lo que hace más difícil el diagnóstico definitivo. El propósito del estudio que se expone fue determinar la incidencia de síntomas osteoarticulares como manifestación inicial en pacientes con leucemia linfoblástica aguda —especialmente cuando son el motivo de consulta—, así como también si su presencia, al retrasar el diagnóstico, constituye un factor negativo en el pronóstico de estos enfermos.

Material y Método

Se analizaron retrospectivamente 70 niños menores de 15 años afectados de leucemia linfoblástica aguda, tratados en la unidad de hematología y oncología pediátrica del hospital San Juan de Dios, de Santiago de Chile, en el transcurso de los años 1982 a 1991. Se registró la presencia de dolor osteoarticular, su localización, duración, momento de aparición e intensidad. Los pacientes se clasificaron en tres grupos según si el dolor era el síntoma principal, acompañante pero relatado espontáneamente o leve y era necesario el interrogatorio dirigido para obtener el antecedente. En los pacientes en que los dolores osteoarticulares eran el motivo primario de consulta, el síntoma podía ser difuso o localizado, en las metafisis o las diáfisis de los huesos largos o en grandes y pequeñas articulaciones, pero intenso, con impotencia funcional, claudicación, irritabilidad, inapetencia, llanto o insomnio y los afectados requerían analgésicos o antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en forma permanente. En el segundo grupo el dolor era un síntoma referido espontáneamente en la historia, pero siempre acompañando a otras manifestaciones, especialmente de la esfera hematológica, que eran el principal motivo de preocupación de los padres; la impotencia funcional —cuando estaba presente— era pasajera o de menor cuantía y usaban analgésicos de manera intermitente. En la tercera categoría los pacientes sufrían síntomas osteoarticulares leves o moderados, ocasionales, que en muchos casos no fueron referidos espontáneamente por los padres, detectándose por preguntas dirigidas y no siempre requerían de analgésicos o AINE. Además se analizó la duración del síntoma dolor desde su aparición hasta el momento del

1. Servicio de Pediatría, Hospital San Juan de Dios, Servicio de Salud Metropolitano Occidente.
2. Departamento de Pediatría Campus Occidente. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, los diagnósticos formulados previamente y los signos hematológicos detectados en el momento del diagnóstico. Se calculó la curva de supervivencia del total de los pacientes y de los que presentaban espontáneamente manifestaciones osteoarticulares. No se analizaron radiografías osteoarticulares porque en muchos casos no se hicieron.

Resultados

La frecuencia de manifestaciones dolorosas osteoarticulares fue 35,7% (25 de 70 casos). El dolor fue intenso y causa de la consulta en 8 (11,4%) niños con leucemia linfoblástica, síntoma acompañante de importancia en 9 (12,9%) de ellos y leve a moderado en otros 8 (11,4%) casos, en proporciones prácticamente iguales en los tres subgrupos.

En todos los enfermos cuyas manifestaciones osteoarticulares fueron el síntoma principal y motivo de consulta, se hizo gran variedad de diagnósticos reumatológicos, ortopédicos y traumatológicos, que incluyeron enfermedad reumática ($n = 2$), artritis reumatoidea o reactiva, coxalgia, osteomielitis, artritis piógena o sinovitis transitoria, enfermedad de Perthes, dolores sicosomáticos o sinovitis transitoria ($n = 1$ de cada uno). Varios casos fueron tratados con corticoides o AINE (los más usados fueron ácido acetilsalicílico e indometacina). La duración de los dolores varió entre 4 y 14 días en 15 casos (60%), entre 2 y 4 semanas en 7 pacientes (28%) y entre 1 y 8 meses en tres casos (12%). En los ocho niños en que el dolor osteoarticular

fue el motivo de consulta, este duró más de tres semanas y causó entre dos y once consultas antes del diagnóstico. En muchos de estos pacientes se realizaron hemogramas que no mostraron alteraciones importantes; sólo al persistir los síntomas y repetir el hemograma se encontraron leves alteraciones, si bien sugerentes de leucemia, que indujeron a derivarlos a hematología. Algunos pacientes se manifestaron sólo como artralgias, otros poliartritis y otros con dolores óseos diafisarios y metafisarios.

En las tablas 1 y 2 se describen las características hematológicas en el momento del diagnóstico definitivo de los enfermos en que los síntomas osteoarticulares eran el motivo de consulta o constituían un acompañante relevante. En muchos de éstos se habían realizado hemogramas previos que sólo mostraban leves alteraciones, principalmente anemia, pero éstas más el antecedente de dolores por tiempo prolongado sin un diagnóstico preciso permitieron sospechar leucemia. Esta se confirmó con el mielograma que mostró infiltración blástica en más de 80% de los casos. En algunos pacientes los estudios cintigráficos óseos sugerían infiltración neoplásica y no afección inflamatoria, lo que motivó su derivación a hematología. En un caso de dolor como motivo de consulta el hemograma y el examen físico eran normales y otro enfermo sólo tenía discreta anemia y leve disminución de plaquetas, pero con hepatomegalia.

En los pacientes con síntomas osteoarticulares significativos como acompañantes también se observan alteraciones hematológicas dis-

Tabla 1

Aspectos hematológicos y clínicos al momento del diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en pacientes con dolores osteoarticulares como motivo principal de consulta

Sexo	Edad (a)	Hto (%)	Leucoct ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	Blastos %	Plaqt ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	Hígado cm	Bazo cm
F	5	40	5,2	0	200	-	-
F	13	31	5,7	15	85	-	-
M	12	18	1,3	9	9	2	-
F	5	30	8,3	3	80	-	-
F	8	34	15,0	0	125	3	-
M	3	27	2,5	5	30	-	1
M	5	15	3,6	30	15	2	-
M	5	29	4,8	10	168	2	-

Hto: hematocrito. Leucoct: leucocitos. Plaqt: plaquetas.

F: femenino. M: masculino.

Tabla 2

Aspectos hematológicos y clínicos en el momento del diagnóstico
de leucemia aguda linfoblástica con dolor osteoarticular como síntoma acompañante

Sexo	Edad (a)	Hto (%)	Leucoct ($\times 10^3/\mu$)	Blastos %	Plaqt ($\times 10^3/\mu$)	Hígado cm	Bazo cm
M	5	28	4,1	46	2	-	-
F	2	12	5,5	0	26	3	-
M	5	17	234,0	99	10	6	10
M	5	27	15,3	50	88	2	-
M	5	33	11,0	58	70	-	-
M	13	30	5,8	14	15	-	-
M	15	37	13,4	51	2	4	4
M	2	37	3,2	3	5	-	-
M	2	19	6,5	59	17,5	4	-

Hto: hematocrito. Leucoct: leucocitos. Plaqt: plaquetas.

F: femenino. M: masculino.

cretas o moderadas, pero suficientes para sospechar el diagnóstico de leucemia. En un solo caso no se encontraron blastos circulantes, pero había anemia y trombocitopenia importantes. En el tercer grupo prácticamente todos presentaban un aspecto claro de insuficiencia medular, así como también la mayoría tenía visceromegalia o adenopatías. Los enfermos incluidos fueron sometidos a diferentes protocolos de tratamiento debido a que la muestra comprende un período de 10 años de observación. La supervivencia libre de eventos a 10 años, según tabla de Kaplan Meir, con mediana de 5 años, fue 54% en el total de los pacientes, 61% para los que sufrían manifestaciones osteoarticulares y 52% en los niños sin dolor. No hay diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con y sin manifestaciones dolorosas.

Comentario

Las manifestaciones osteoarticulares son frecuentes en las afecciones neoplásicas del niño, aun en las que no afectan primariamente los huesos o las articulaciones¹⁻⁶. La afección osteoarticular es muy variable, puede presentarse desde comienzo o en otro momento del curso de la enfermedad, en forma primaria (como en los tumores óseos) o por extensión a distancia (metástasis ósea) o una complicación del tratamiento. En pediatría es más raro que las manifestaciones osteoarticulares formen parte de un síndrome paraneoplásico⁷.

En la leucemia aguda linfoblástica existe, por definición, compromiso difuso de la médula ósea. Esto explica la alta frecuencia de afección ósea en casi todas las necropsias, aun si las radiografías no muestran lesiones⁸. La expresión de ella incluye osteopenia, alteraciones metafisiarias, osteolisis, periostitis, osteoesclerosis y alteraciones articulares^{9, 10}. En los niños las lesiones más frecuentes son las bandas radiolúcidas horizontales y las líneas de detención del crecimiento que, aunque inespecíficas, son de gran ayuda en el diagnóstico, especialmente en los casos con pocas alteraciones en el hemograma. Su alta prevalencia en los niños y rareza en los adultos sugiere que su causa radica en interferencia con la osteogénesis más que en infiltración leucémica, la que habitualmente es escasa en el resto de la metáfisis⁹. Las lesiones osteolíticas pueden ser localizadas o múltiples. Generalmente obedecen a lesiones combinadas de necrosis, hemorragia, infartos óseos e infiltración leucémica^{9, 11, 12}, que en algunos pacientes pueden ocasionar fracturas patológicas. La osteopenia difusa se puede deber a una alteración del metabolismo o ser secundaria a la infiltración leucémica, la que explica el ensanchamiento de la médula y el adelgazamiento de la cortical. Los esteroides empleados en el tratamiento también contribuyen a estas manifestaciones⁸. Los infiltrados periostales y corticales son asimismo frecuentes en los niños y también producen dolor. Los infiltrados leucémicos se extienden a través de los canales de Havers has-

ta el periostio, produciendo reabsorción del hueso circundante. El periostio puede ser levantado por el infiltrado o por hueso de neoformación. Las manifestaciones articulares pueden ser monoarticulares, a veces son migratorias, afectando especialmente a las rodillas y se deben principalmente a hemorragia en o alrededor de las articulaciones con elevación del periostio periarticular^{9, 10}. En general la infiltración leucémica no es muy notoria en estos territorios.

La frecuencia de síntomas osteoarticulares que se describe en esta serie es mayor que la descrita anteriormente en la misma unidad clínica⁵, lo que puede deberse a que, más recientemente, se buscan estos síntomas con mayor acuciosidad y se complementa el estudio con evaluación por reumatología. La frecuencia de dolores osteoarticulares en la leucemia varía, en otras experiencias, entre 23 y 40%¹⁻⁶.

Los problemas de diagnóstico diferencial se produjeron en 11,4% de estos casos, que corresponden a los que tuvieron síntomas osteoarticulares de gran magnitud. La variedad de diagnósticos propuestos se relaciona con el carácter proteiforme de estas manifestaciones, a veces dolores óseos localizados o difusos, en otras oportunidades artralgias o artritis, de ubicación y curso cambiantes. Jonsson registró este tipo de enfermos en 18% de sus casos. También en el informe que se comenta, como en otros^{8, 11}, los pacientes con intensos síntomas osteoarticulares suelen mostrar pocas alteraciones en los exámenes hematológicos, lo que explica el retraso del diagnóstico. Como en otros reportes, tampoco encontramos diferencias significativas en la sobrevida¹.

El análisis acucioso de los síntomas osteoarticulares permite establecer diferencias semiológicas con los patrones clásicos de las enfermedades reumatológicas y ortopédicas con que se confunden inicialmente estos enfermos^{14, 15}. En todo niño con síntomas o signos osteoarticulares—artralgias, artritis o dolor óseo— se debe plantear el diagnóstico diferencial con leucemia, en especial si ellos difieren de los clásicos de otras afecciones óseas o articulares y se acompañan de alteraciones aisladas o combinadas de las series sanguíneas, aun cuando éstas sean leves. El examen físico metódico, complementado con estudio de imágenes y de laboratorio, incluido un mielograma, permitirán proponer el diagnós-

tico correcto de leucemia en etapas previas a la expresión de sus manifestaciones habituales.

Resumen

Se describen retrospectivamente las manifestaciones óseas y articulares de 70 pacientes de leucemia linfoblástica aguda, menores de 15 años, atendidos a lo largo de 9 años (1982 a 1991). Se registró dolor osteoarticular en 37,5% de ellos, en 8 (11,4%) eran muy intensos, ensombrecían los síntomas hematológicos y constituían el motivo de consulta; en 9 (12,9%) el dolor era importante y relatado espontáneamente, pero era un acompañante de los síntomas hematológicos que motivaban la consulta; en otros 8 (11,4%) casos el dolor era leve, ocasional o no referido espontáneamente. Las manifestaciones hematológicas eran poco marcadas en los primeros, aun en el momento de identificar la leucemia, después de varias semanas de dolor osteoarticular, lo que explica los errores en los diagnósticos iniciales (enfermedad reumática, artritis reumatoidea, sinovitis transitoria, enfermedad de Perthes, osteomielitis o trastorno psiquiátrico) en todos estos pacientes y el retraso del diagnóstico de leucemia. En los niños cuyos dolores osteoarticulares eran significativos pero en carácter de acompañantes de otro síntoma, no hubo errores iniciales en el diagnóstico, enfocándose el estudio a una afección hematológica, ya que los signos principales la sugerían. En los pacientes con poco dolor la situación era aún más clara. El dolor osteoarticular no modificó, sin embargo, el pronóstico, pues la sobrevida en los pacientes que lo sufrían fue similar que en los sin dolor. Los síntomas osteoarticulares sin explicación clara, sumados a alguna alteración hematológica, obligan a incluir leucemia en el diagnóstico diferencial.

(Palabras clave: leucemia, linfocítica aguda, artritis, artralgia, dolor óseo, osteoartritis.)

Referencias

1. Jonsson OG, Sartain P, Ducare J, et al.: Bone pain as an initial symptom of childhood acute lymphoblastic leukemia: association with nearly normal hematologic indexes. *J Pediatr* 1990; 117: 233-237.
2. Miller D: Acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am* 1980; 27: 269-291.

3. Rostiñ C, Cerda J, Valdecantos E, Hernández R, Macdoo X: Dolor óseo en leucemia. Resumen XXVII Jornadas Investigación Pediátrica Santiago Norte 1992. *Pediatría* (Santiago) 1992; 35: 218-219.
4. Thomas L, Farkner CE, Frei E, et al.: The skeletal lesions of acute leukemia. *Cancer* 1961; 14: 608-621.
5. Vargas L, Pino S, Barria M, Young T, García H: Aspectos clínicos y hematológicos iniciales en la leucemia aguda del niño. *Rev Chil Pediatr* 1984; 55: 149-153.
6. Sallan S, Niemeyer Ch: Acute lymphoblastic leukemia. En *Hematology of Infancy and Childhood*. Nathan D.G., Oski F.A. (eds.). Philadelphia, W.B. Saunders 1993; 1249-1248.
7. Resnick D: Myeloproliferative disorders. En *Diagnosis of bone and joint diseases*. Resnick D, Niwayama (eds.). Philadelphia, W.B. Saunders 1981; 1992-2016.
8. Revesz T, Kardos G, Kaylar P, et al.: The adverse effect of prolonged prednisolone pretreatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1985; 55: 1637-1640.
9. Rodríguez de la Serna A: Colagenosis paraneoplásicas. *Rev Española de Reumatología* 1991; 18: 143-152.
10. Amromin GD: Skin and musculoskeletal system. En *Pathology of Leukemia*. Amromin G.D. (ed.) New York, Hoeber 1968; 309-346.
11. Silverstein Mn, Kelly P: Leukemia with osteoarticular symptoms and signs. *Ann Intern Med* 1963; 59: 637-645.
12. Marsh JR, Wylund DJ, Heath VC: Osteoarticular and pulmonary manifestations of acute leukemia: case report and review of the literature. *Cancer* 1986; 57: 385-390.
13. Willson JK: The bone lesions of childhood leukemia: a survey of 140 cases. *Radiology* 1959; 72: 672-681.
14. Pui C, Stass S, Green A: Bone marrow necrosis in children with malignant disease. *Cancer* 1985; 56: 1522-1525.
15. Nies BA, Kundel D, Thomas L: Leukopenia, bone pain, and bone necrosis in patients with acute leukemia: a clinicopathologic complex. *Ann Intern Med* 1965; 65: 698-705.