



Artritis parece, artritis idiopática juvenil no es

Paula Vidal Lana, Mercedes Cemeli Cano, M.^a Luz Rodríguez Sanz

Pediatras. CS Valdespartera. Zaragoza. España.

Publicado en Internet:
30-enero-2023

Paula Vidal Lana:
pvidall@salud.aragon.es

Palabras clave:

- Artritis
- Artritis idiopática juvenil
- Leucemia

Resumen

En el niño con dolor e inflamación articular hay que tener en cuenta un amplio diagnóstico diferencial que incluye traumatismos, infecciones, enfermedades reumatológicas y neoplasias. Las manifestaciones musculoesqueléticas pueden ser el síntoma inicial de una leucemia hasta en un 20-30% de los casos, a veces incluso como único síntoma inicial, con el consecuente retraso en el diagnóstico. Presentamos el caso de un paciente de 13 años con artritis de varias articulaciones, con evolución atípica, que fue finalmente diagnosticado de leucemia linfoblástica aguda.

Arthritis seems, juvenile idiopathic arthritis is not

Key words:

- Arthritis
- Juvenile idiopathic arthritis
- Leukemia

Abstract

When caring for children suffering articular pain or swelling, we must consider a wide differential diagnosis including trauma, infections, rheumatological diseases and neoplasms. Musculoskeletal complaints can be the first symptom of a leukemia in up to 20-30% of cases, sometimes as the only first symptom, causing delays on the diagnosis. We present the case of a 13 years old boy suffering several joint arthritis, with atypical evolution, who was finally diagnosed with Acute Lymphoblastic Leukemia.

INTRODUCCIÓN

La evaluación del niño con dolor o inflamación articular implica un amplio diagnóstico diferencial, que incluye traumatismos, infecciones, enfermedades reumatológicas y procesos malignos como la leucemia, que es el cáncer más frecuente de la edad pediátrica. Esta última puede presentarse con signos y síntomas que no son patognomónicos y que pueden simular una enfermedad reumatológica (siendo la más frecuente la artritis idiopática

juvenil, AIJ), por lo que distinguirlas a veces es todo un reto.

El retraso en el diagnóstico de la leucemia puede conllevar mayores tasas de morbi-mortalidad, especialmente si se inicia tratamiento con corticoides, que a su vez pueden enmascarar las alteraciones analíticas. En niños con dolor óseo inexplicado y persistente, y sobre todo antes de iniciar tratamiento con corticoides, sería muy recomendable llevar a cabo un examen de médula ósea.

Cómo citar este artículo: Vidal Lana P, Cemeli Cano M, Rodríguez Sanz ML. Artritis parece, artritis idiopática juvenil no es. Rev Pediatr Aten Primaria. 2023;25:41-8.

CASO CLÍNICO

Varón de 13 años, con antecedente de prematuridad (33 semanas) y bronquitis de repetición durante la etapa de lactante, sin otros antecedentes personales ni familiares de interés, que acude a urgencias por dolor e inflamación en la 2.ª articulación metacarpofalángica de la mano derecha de dos días de evolución. No refiere antecedente traumático, fiebre o inflamación en otras articulaciones. En urgencias se solicita radiografía de mano, que es normal; y ante monoartritis no traumática se solicita analítica sanguínea, con hemograma normal, bioquímica general y perfil hepático normales, proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación (VSG) negativas, y únicamente destaca discreta elevación de ASLO 363 UI/ml (normal: <200) (Tabla 1), por lo que se solicita test rápido de detección de *Streptococcus pyogenes*, que es negativo. Hemocultivo y cultivo de exudado faríngeo negativos. Estudio básico de orina normal. Es dado de alta con antiinflamatorios no esteroideos (AINE); sin embargo, presenta evolución tórpida del cuadro, que se resuelve en 6-8 semanas. Se deriva al paciente a consulta de Reumatología pediátrica.

A los 3 meses, consulta de nuevo por inflamación en muñeca derecha, sin antecedente traumático, acompañado de astenia de 3 días de evolución. Se

realiza radiografía de muñeca, en la que se evidencia irregularidad en la epífisis cubital (informada como imagen dudosa de fractura), solo visualizada en proyección anteroposterior (Fig. 1). Es valorado por Traumatología, donde se descarta posible origen traumológico, y es dado de alta con AINE.

Por evolución tórpida, en Atención Primaria se solicita nueva analítica sanguínea (Tabla 1), en la que destaca leucopenia (3320/mm³) a expensas de neutropenia leve (1200/mm³) con linfocitos normales (1700/mm³). Series roja y blanca normales. Hipertransaminasemia (GOT 185 U/l, GPT 412 U/l, GGT 28 U/l), con bilirrubina, fosfatasa alcalina (FA) y creatina cinasa (CK) normales. Ferritina levemente elevada (387 ng/ml) (valores normales: 30-300). PCR y VSG negativas. Continúa elevación de ASLO (418 UI/ml).

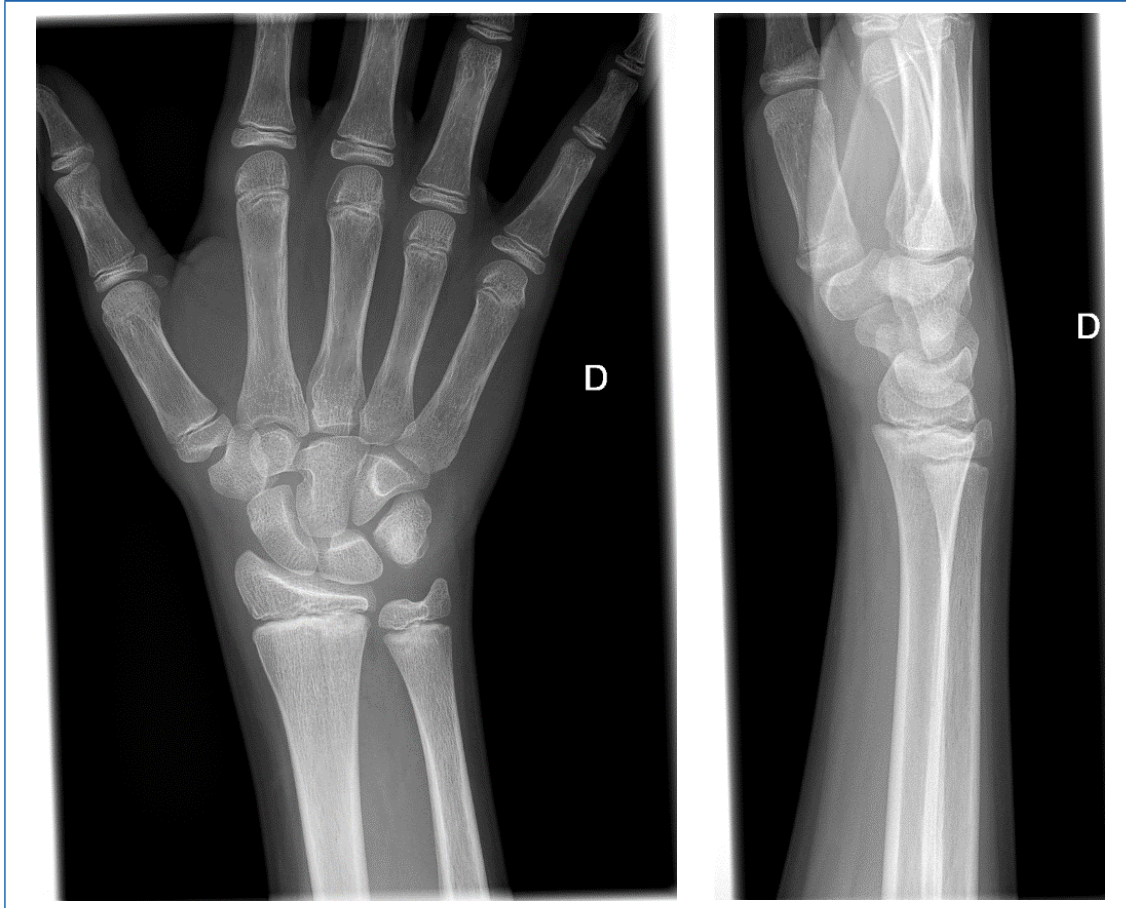
Dados los resultados analíticos, se contacta con el paciente, quien niega fiebre, exantemas, clínica gastrointestinal, antecedente infeccioso e ingesta de fármacos o tóxicos. Se reexplora, presentando mejoría en la exploración de la articulación de la muñeca, sin hallarse ictericia ni hepatomegalia; resto de exploración normal.

A los 15 días se repite analítica (Tabla 1), habiéndose normalizado tanto los neutrófilos como las transaminasas y la LDH. Serologías de virus hepatotropos negativas (incluyendo CMV, VEB, VIH, virus de hepatitis A, B, C). HLA-B27 positivo. Autoin-

Tabla 1. Evolución de los episodios

	Episodio 1.º	Episodio 2.º	Control tras 2.º episodio	Episodio 4.º (ingreso)
Hb (g/dl)	14,3	14,5		13,9
Leucocitos (/mm ³)	9000	3320	4400	1200
Neutrófilos absolutos (/mm ³)	5500	1200	1800	400
Linfocitos absolutos (/mm ³)	2200	1700	2200	700
Plaquetas (/mm ³)	284 000	292 000	295 000	244 000
GOT (U/l)	44	185	41	80
GPT (U/l)	63	412	39	91
GGT (U/l)	12	28	16	16
LDH (U/l)		258	211	166
PCR (mg/dl)	0,17	0,07		0,55
ASLO (UI/ml)	363	418		
VSG (mm/h)		5		29
Ferritina (ng/ml)		387,7		

Figura 1. Radiografía de muñeca derecha 2.º episodio de artritis. Irregularidad en la epífisis cubital (informada como imagen dudosa de fractura), solo visualizada en proyección anteroposterior



munidad (ANA, factor reumatoide, anticuerpo anticitoplasma hepático (LC1), anticuerpos antimicrosomatos hepáticos y renales (LKM1) negativos. Resto de analítica completamente normal. La inflamación de muñeca se resuelve aproximadamente en 3 semanas.

Es valorado en consultas de Reumatología, estando en ese momento totalmente asintomático y sin inflamación en ninguna articulación ni dolor a la palpación axial, por lo que se programa nueva visita de control en 3-4 meses.

A los 4 días de su visita a Reumatología, inicia dolor e inflamación en rodilla izquierda, con cojera asociada; sin antecedente traumático ni fiebre u otros síntomas asociados. Comentado el caso con Reumatología, que vuelve a valorar al paciente, impre-

siona de artritis-entesis ante la afectación del sitio de inserción del tendón rotuliano. Se da de alta con AINE. Este episodio se resuelve en 2 semanas. A los 3 días de resolverse la artritis de rodilla, inicia fiebre (de hasta 38,5 °C) y astenia, iniciando posteriormente nuevo cuadro de inflamación de 2.ª articulación metacarpofalángica de mano derecha de nuevo, sin antecedente traumático. No cuadro catarral ni gastrointestinal asociado. La fiebre duró un total de 15 días, de forma intermitente, alternando con periodos de febrícula. Durante este tiempo se descarta infección por SARS-CoV-2, se realiza radiografía de dedos, sin hallazgos, y analítica (**Tabla 1**) en la que destaca de nuevo leucopenia ($2300/\text{mm}^3$) con neutropenia ($1100/\text{mm}^3$), VSG 29 mm/h, resto normal. Finalmente, ante per-

sistencia de síntomas pese a AINE y empeoramiento clínico-analítico, con pérdida ponderal total de 3 kg, se decide la hospitalización para estudio.

Durante su ingreso en planta, se realiza gammagrafía ósea (Fig. 2) en la que se aprecia inflamación de 2.ª articulación metacarpofalángica, junto con aumento del remodelado óseo de cúbito distal derecho, por lo que se realiza radiografía de antebrazo (Fig. 3), en la que presenta un patrón óseo permeativo y apolillado con reacción perióstica en cúbito, que impresiona de posible infiltración medular.

Dados los hallazgos, se programa aspirado/biopsia de médula ósea, apreciándose un 75% de blastos, con una histología compatible con leucemia linfoblástica aguda (LLA) tipo B. Se completó el estudio de extensión con una ecografía abdominal en la que presenta esplenomegalia (de 12,6 cm) y una resonancia magnética (RM) cerebral con infiltración de calota y estructuras óseas de la base del cráneo. Se trasladó a la planta de Oncología para iniciar tratamiento para LLA.

Figura 2. Gammagrafía ósea al ingreso. En la fase de *pool* vascular, discreto aumento de captación a nivel de segunda articulación metacarpofalángica derecha. En la fase ósea se visualiza moderada hipercaptación en mitad distal del cúbito derecho. Sin alteraciones gammagráficas en rodillas

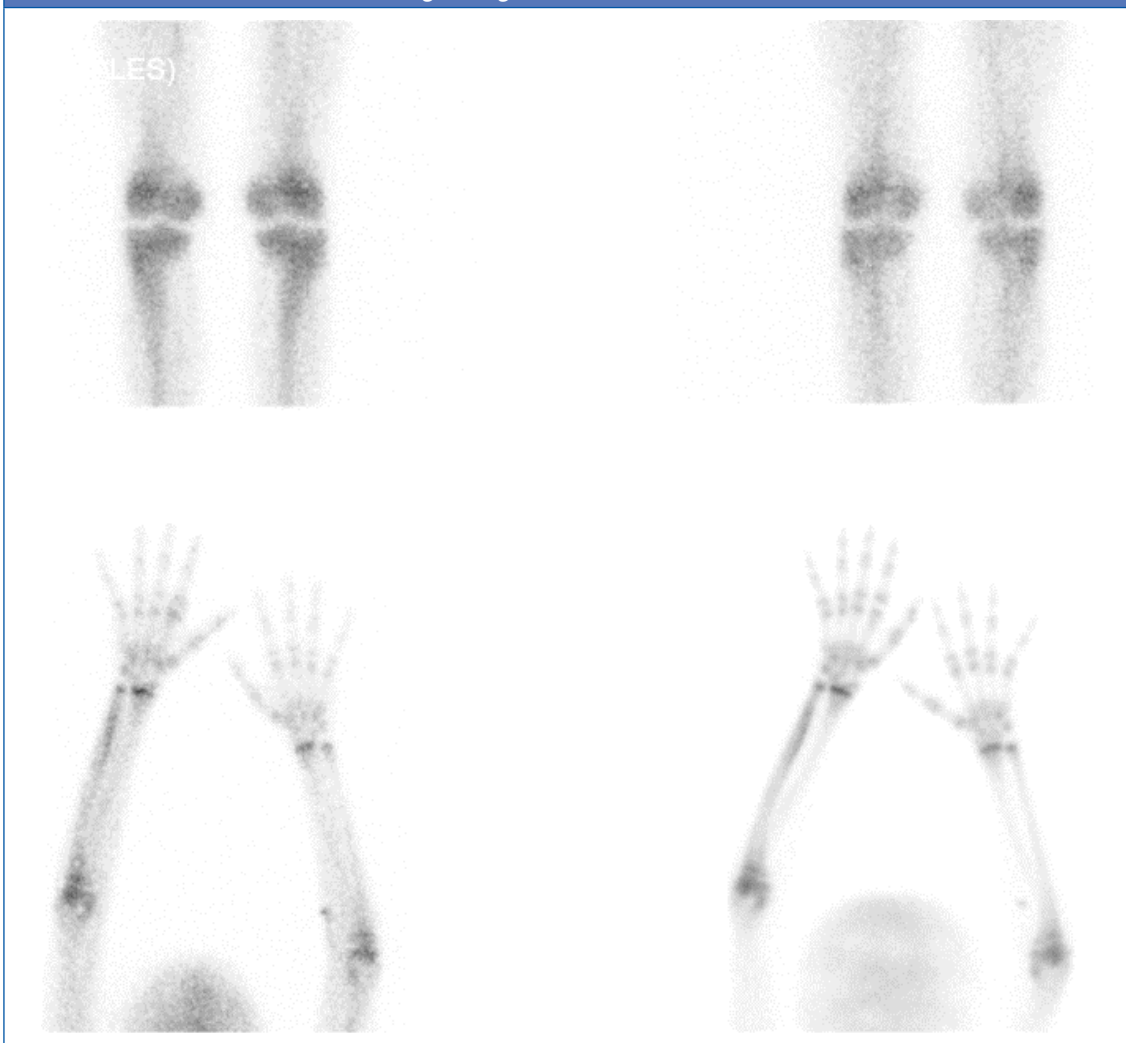


Figura 3. Radiografía de muñeca y antebrazo derechos al ingreso. Cúbito con patrón óseo permeativo y apolillado con reacción perióstica



DISCUSIÓN

La LLA es el cáncer infantil más frecuente. Según la bibliografía, hasta un 16-30% de los casos presentan síntomas musculoesqueléticos (dolor óseo, mialgias, artralgiás), pudiendo ser estos el primer síntoma aislado; y un 2-10% de los casos debutan como una verdadera artritis^{1,2}. Hasta un 8-15% se diagnostican inicialmente de artritis idiopática juvenil (AIJ) de forma errónea^{3,4}.

La fisiopatología del dolor óseo en niños con LLA se debe, por un lado, a la rápida proliferación de las células malignas en la médula ósea, junto con la reacción local por infiltración ósea, perióstica o de

la cápsula articular. Algunos autores describen signos de infiltración en la biopsia; sin embargo, en la mayoría de los casos de la bibliografía, no se encuentran blastos en el líquido articular^{4,5}.

Debemos estar atentos a los hallazgos atípicos en un cuadro de artritis, que nos podrían sugerir un origen maligno: dolor nocturno, dolor desproporcionado, pobre respuesta a AINE, carácter progresivo del cuadro, pérdida de peso, anorexia, astenia, edad menor de 4 años, hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías, citopenias (sobre todo leucopenia)^{2,4-6}.

Según lo descrito en la bibliografía, las artralgiás y artritis en pacientes con leucemia suelen ser asi-

métricas, migratorias, con un dolor desproporcionado para los escasos signos inflamatorios que presentan. También está más asociado a leucemia el dolor no articular, sino en el propio hueso. Además, el inicio suele ser más brusco en pacientes con leucemia que en pacientes con AIJ⁷. El dolor es más frecuente en huesos largos, especialmente de las extremidades inferiores, pudiendo afectarse también los cuerpos vertebrales^{8,9}. En el caso de nuestro paciente, la forma de presentación predominante fue dolor en 2.^a articulación metacarpofalángica, pero posteriormente en muñeca, que podía traducir la afectación del cúbito.

La artritis sin antecedente traumático ni infeccioso, de 3-4 semanas de duración y con aceptable respuesta a AINE, con dolor en el sitio de inserción del tendón rotuliano, en ausencia de otros síntomas sistémicos, junto con el hallazgo de HLA B27 positivo, con resto de analítica normal (salvo los hallazgos leves que se resolvieron en 2 semanas), nos hizo pensar, en primer lugar, en una AIJ subtipo artritis-entesitis.

Respecto a los datos analíticos, se han realizado varios estudios retrospectivos comparando el perfil analítico de la LLA con el de la AIJ. Conforme a la bibliografía, los datos más sugestivos de LLA son la neutropenia y la trombopenia (pudiendo hallarse a su vez leucocitosis), en contraposición a la neutrofilia y trombocitosis propias de la AIJ⁹, hallándose diferencias estadísticamente significativas entre estos dos grupos. También se han encontrado diferencias en la serie roja, presentando una hemoglobina más elevada los pacientes con AIJ respecto a los que padecen LLA, aunque es la que menos nos permite discriminar entre una etiología neoplásica de una reumatológica^{1,7}.

De hecho, en uno de estos estudios basados en la comparación entre un grupo de 26 niños con LLA y un grupo de 485 niños afectados de AIJ, se ha desarrollado un sistema predictivo basado en el número de series alteradas en la analítica. El riesgo estimado de LLA es de 0,2% si todas las series están dentro de la normalidad; 9% si hay una línea celular afectada; 67% si hay dos; y 100% si las 3 líneas celulares están afectadas (tomando como valores:

neutropenia si neutrófilos $<1000/\text{mm}^3$; anemia si $\text{Hb} <10 \text{ g/dl}$ y trombopenia si plaquetas $<100\,000/\text{mm}^3$, independientemente de la edad). En cambio, en los niños con AIJ es rara la alteración de alguna de las líneas celulares (observándose solo en un 4% de esta serie). Sin embargo, la afectación celular en los estadios iniciales de la LLA en la mayoría de los casos no suele ser de una magnitud tal que permita descartar AIJ¹.

La proteína C reactiva suele ser mayor en casos de AIJ que en LLA. En cuanto a la VSG, no se han encontrado diferencias significativas, estando elevada tanto en AIJ como en LLA^{1,7}.

La elevación de la LDH parece también un marcador útil de malignidad, aunque un valor normal no la descarta. Además, es un parámetro que no se pide en muchos casos de sospecha de AIJ, por lo que no se ha podido determinar en los estudios si hay una diferencia significativa respecto a los valores propios de la LLA^{1,9}.

Los blastos en sangre periférica no siempre están presentes durante los primeros meses de enfermedad, especialmente en casos de leucopenia (solo un 25% de los niños con LLA tienen blastos en sangre periférica en el momento de evaluación por el reumatólogo)¹⁰.

En el caso de nuestro paciente, las alteraciones analíticas iniciales (leucopenia y elevación de transaminasas) se resolvieron al repetir la analítica a las 2 semanas, produciendo un retraso en el diagnóstico. Con el inicio de la fiebre, volvió a presentar leucopenia, esta vez más llamativa y de forma persistente, y asociada a elevación de VSG, que, junto con la prueba de imagen, hicieron sospechar un origen neoplásico del cuadro.

Respecto al papel de las pruebas de imagen en el diagnóstico de la LLA, pueden ser útiles ante una evolución tórpida o ante ausencia de signos inflamatorios, pudiendo presentar numerosos patrones, entre los que se encuentran: bandas metafisarias, reacción perióstica, osteopenia, lesiones líticas, esclerosis o fracturas patológicas^{5,10-12}.

Las lesiones óseas en la leucemia son más frecuentes en niños que en adultos. Pueden deberse tanto

a la propia infiltración tumoral como al tratamiento con quimioterapia y corticoides. La gammagrafía es más sensible en estadios iniciales, pudiendo demostrar alteración en la captación hasta en un 75% de las leucemias agudas al diagnóstico. Sin embargo, estos hallazgos no son específicos, y no siempre se correlacionan con alteraciones en la radiografía ni con la localización del dolor^{4,12}. En el caso de nuestro paciente, las pruebas de imagen tuvieron un papel fundamental, ya que, ante el hallazgo de captación en la gammagrafía a nivel del antebrazo, se realizó una radiografía, en la que presentaba patrón permeativo y apolillado en cúbito, con reacción perióstica, que dio la pista definitiva para el diagnóstico.

El inicio del tratamiento con corticoides es causa de errores diagnósticos, ya que enmascara las alteraciones analíticas y dificulta la interpretación del aspirado de médula ósea. Además, puede afectar posteriormente a la respuesta al tratamiento oncológico. Por ello, es importante considerar la leucemia en el diagnóstico diferencial de los síntomas musculoesqueléticos, especialmente cuando existan hallazgos clínicos o analíticos atípicos en el contexto de una AIJ, así como realizar un aspirado de médula ósea en estos pacientes previo al tratamiento esteroideo.

CONCLUSIONES

Ante un niño con dolor articular inexplicado (con o sin inflamación) de reciente aparición debemos

tener presente un amplio diagnóstico diferencial, entre el que se encuentran las leucemias agudas, sobre todo si asocia alteraciones analíticas.

Debemos realizar un seguimiento adecuado de estos pacientes, para detectar posibles cambios en el patrón del dolor o una evolución atípica o con signos de alarma, que puedan ponernos en la pista de una enfermedad maligna, entre las que cabe destacar la leucemia.

En los pacientes con diagnóstico dudoso es importante realizar un aspirado de médula ósea previo al tratamiento con corticoides.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran la ausencia de conflicto de intereses en la redacción del presente artículo.

RESPONSABILIDAD DE LOS AUTORES

Contribución de los autores: trabajo de campo (PVL), redacción (PVL, MCC), revisión (MCC, MLRS).

ABREVIATURAS

AIJ: artritis idiopática juvenil • **AINE:** antiinflamatorios no esteroideos • **ASLO:** antiestreptolisina O • **CMV:** citomegalovirus • **LLA:** leucemia linfoblástica aguda • **PCR:** proteína C reactiva • **RM:** resonancia magnética • **VEB:** virus de Epstein-Barr • **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana • **VSG:** velocidad de sedimentación globular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brix N, Rosthoj S, Glerup G, Hasle H, Herlin T. Identifying acute lymphoblastic leukemia mimicking juvenile idiopathic arthritis in children. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237530.
2. Louvigné M, Rakotonjanahary J, Goumy I, Tavenard A, Brasme JF, Riolland F, et al. Persistent osteoarticular pain in children: early clinical and laboratory findings suggestive of acute lymphoblastic leukemia (a multicenter case-control study of 147 patients). *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020;18:1.
3. Pérez Rodríguez T, Lassaletta Atienza A, González Vincent M, Alonso Canal I, Madero López I. Leucemia linfoblástica aguda diagnosticada y tratada inicialmente como artritis crónica juvenil. *An Pediatr (Barc)*. 2012;76:301-2.
4. Casado Picón R, Barrios López M, De Inocencio Arocena J, Baro Fernández M, Vivanco Martínez JL. Dolor musculoesquelético: una forma de inicio frecuente de leucemia linfoblástica aguda. *An Pediatr*. 2010;72:428-31.
5. Hernández A, Van Speybroeck A. Septic Arthritis, or Something More? Leukemia Presenting as Joint Pain

- and Swelling. Rheumatology & Arthritis Learning Network, 2015. En: Consultant 360 [en línea] [consultado el 11/01/2023]. Disponible en www.consultant360.com/articles/septic-arthritis-or-something-more-leukemia-presenting-joint-pain-and-swelling
6. Serra Bonett N, Guzmán Y, Rodríguez E, Millán A, Rodríguez MA. Leucemia aguda en niños con diagnóstico erróneo de artritis idiopática juvenil. *Reumatol Clín.* 2008;4:70-3.
 7. Tsujioka T, Sugiyama M, Ueki M, Tozawa Y, Takezaki S, Ohshima J, et al. Difficulty in the diagnosis of bone and joint pain associated with pediatric acute leukemia; comparison with juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol.* 2017;14:1-6.
 8. Tafaghodi F, Aghighi Y, Yazdi HR, Shakiba M, Adibi A. Predictive plain X-ray findings in distinguishing early stage acute lymphoblastic leukemia from juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2009;28:1253-8.
 9. Zombori I, Kovacs G, Csoka M, Derfalvi B. Rheumatic symptoms in childhood leukaemia and lymphoma-a ten-year retrospective study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2013;11:20.
 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:e840-e844.
 11. Sinigaglia R, Gigante C, Bisinella G, Varotto S, Zanesco I, Turra S. Musculoskeletal Manifestations in Pediatric Acute Leukemia. *J Pediatr Orthopaedics.* 2008;28:20-8.
 12. Mulder H, Herregods N, Mondelaers V, Benoit Y, De Moerloose B. Musculoskeletal manifestations in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Belg J Hematol.* 2012;3:3-11.