

A multicenter case-control study on predictive factors distinguishing childhood leukemia from juvenile rheumatoid arthritis

Jones OY, Spencer CH, Bowyer SL, Dent PB, Gottlieb BS, Rabinovich CE.

Pediatrics 2006; 117(5): e840-4.

La artritis reumatoidea juvenil (ARJ) es una enfermedad autoinmune crónica, con una incidencia anual de 2 a 20 por 100.000 niños. Clínicamente se clasifica en tres formas clínicas o subtipos: forma pauciarticular, aquella que cursa con cuatro o menos articulaciones afectadas; forma poliarticular, que tiene cinco o más articulaciones afectadas; y la forma sistémica que se caracteriza por fiebre, *rash* y artritis. El diagnóstico es clínico y está guiado por el Colegio Americano de Reumatología.

Varias enfermedades malignas de la infancia, incluyendo la leucemia aguda linfoblástica (LAL), pueden inicialmente presentar síntomas músculo-esqueléticos, tales como dolor o edema articular; éstos muy similares a los de la artritis reumatoidea juvenil. Dicha presentación clínica puede ocurrir hasta en un 15 a 30% de todos los casos de LAL al inicio de la enfermedad, cuando las alteraciones en la sangre periférica aún no se han puesto de manifiesto. Por tanto, esto debe alertar a que esta enfermedad maligna puede ser subdiagnosticada y por tanto generar un retraso en el manejo terapéutico adecuado.

Los autores se plantean como objetivo identificar factores predictivos para diagnosticar leucemia en niños que presentan síntomas osteoarticulares, como dolor y edema articular, y que consultan por primera vez a un pediatra reumatólogo.

Desde el punto de vista metodológico se trata de un trabajo analítico, caso – control, multicéntrico. A través de una ficha codificada los autores comparan los hallazgos clínicos y paraclínicos presentes durante la visita inicial con el reumatólogo pediatra, previo al inicio de la terapéutica. Todos los niños incluidos en el estudio tenían ya establecido el diagnóstico de LAL o ARJ al momento de la recolección de los datos.

El tamaño muestral fue de 277 niños. De estos 277 pacientes, 206 niños tenían diagnóstico de ARJ y 71 niños con diagnóstico de LAL.

Se buscó sensibilidad y especificidad de diferentes parámetros para poder identificar tempranamente entre ambas patologías y tener valor predictivo para LAL.

De los resultados se destaca que la media de edad para LAL fue de 88.6 meses (rango 12 – 222 meses), y la media de edad para ARJ fue de 76,6 meses, rango etario de 29 a 205 meses; $p = 0,06$.

Sólo el 25% (18 de 71) de los niños con LAL en el momento de la evaluación inicial presentaban blastos en sangre periférica (tabla 1).

TABLE 1 Reported Results of Diagnostic Markers Among Children With Blast-Negative ALL (*n* = 53) in Comparison to JRA (*n* = 206)

Diagnostic Marker	Blast-Negative ALL, <i>n/N</i> (%)	JRA, <i>n/N</i> (%)	<i>P</i> ^a	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Low WBC count	11/52 (21)	2/205 (1)	<.001 ^b	85 (80–89)	83 (78–88)
Low-normal platelets	24/53 (45)	5/204 (2)	<.001 ^b	82 (77–87)	87 (83–91)
Low hemoglobin	34/53 (64)	65/205 (32)	<.001 ^b	34 (28–40)	88 (84–92)
Nighttime pain	33/52 (63)	34/205 (17)	<.001 ^b	49 (43–55)	90 (86–94)
High LDH	34/43 (79)	39/104 (38)	<.001 ^b	47 (39–55)	88 (83–93)
High uric acid	5/30 (17)	2/102 (2)	<.01	71 (63–79)	80 (73–87)
Functional disability	31/53 (58)	70/206 (34)	<.01	31 (25–37)	86 (82–90)
Abnormal radiograph	16/42 (38)	41/142 (29)	NS	28 (22–34)	80 (74–86)
Positive ANA	6/34 (17)	66/194 (34)	.06	8 (4–12)	82 (77–87)
<5 joints on examination	39/53 (74)	133/206 (65)	NS	23 (18–28)	84 (80–88)
Rash	8/53 (15)	39/205 (19)	NS	17 (12–22)	79 (74–84)

^a Significance test for difference in proportion of factor present in the leukemic versus JRA group by either χ^2 or Fisher's exact test; sensitivity and specificity stated are for diagnosis of leukemia with 95% CIs.

^b Statistically significant using Bonferroni correction.

Los tres factores predictivos para LAL en el momento inicial de la consulta fueron:

1. **bajo recuento de glóbulos blancos** (menor a 4.000 elementos/mm³);
2. **bajo o normal recuento plaquetario** (de 150.000 a 250.000 elementos/mm³);
3. **dolor nocturno** (tabla 2).

TABLE 2 Predictive Value of Complete Blood Count Changes and Nighttime Pain for ALL

Diagnostic Marker ^a	Blast-Negative ALL, <i>n/N</i> (%)	JRA, <i>n/N</i> (%)	<i>P</i> ^b	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
1 CBC parameter	41/52 (79)	71/205 (34)	<.001	37 (31–43)	92 (89–93)
2 CBC parameter	24/52 (46)	1/205 (.4)	<.001	96 (94–98)	88 (84–92)
1 CBC parameter and nighttime pain	23/52 (44)	18/205 (9)	<.001	56 (50–62)	87 (83–91)
2 CBC parameters and nighttime pain	15/53 (29)	0/205 (0)	<.001	100	85 (81–89)

CBC indicates complete blood count.

^a One complete blood count parameter, presence of 1 of 3 complete blood count changes (ie, low WBC count or low hemoglobin or low-normal platelets), 2 complete blood count parameters, copresence of 2 of the 3 complete blood count changes.

^b Significance test for difference in proportion of factor present in the leukemic versus JRA group by either χ^2 or Fisher's exact test; sensitivity and specificity stated are for diagnosis of leukemia with 95% CIs.

La asociación de descenso en algún valor hematimétrico, incluyendo anemia, junto a la presencia de dolor nocturno aumenta la sensibilidad y si hay dos valores hematológicos bajos junto a dolor nocturno la sensibilidad es de 100% y la especificidad es de 85%.

Los autores cumplen con los objetivos planteados y encuentran en este trabajo retrospectivo tres factores predictivos que sirven para alertar al pediatra a fin de diagnosticar tempranamente leucemia en pacientes con sintomatología osteoarticular.

Proponen también continuar en esta línea de estudio, con trabajos prospectivos, en pro del diagnóstico temprano de enfermedades malignas que se presentan con signos y síntomas osteoarticulares.

Prof. Adj. Dra. Alicia García