



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo original

Sinais e sintomas sugestivos de doenças reumáticas como primeira manifestação de doenças neoplásicas na infância: implicações no diagnóstico e prognóstico



Mariana Bertoldi Fonseca^a, Francisco Hugo Rodrigues Gomes^a, Elvis Terceiro Valera^a, Gecilmara Salviato Pileggi^a, Paula Braga Gonfiantini^b, Marcela Braga Gonfiantini^b, Virgínia Paes Leme Ferriani^b e Luciana Martins de Carvalho^{a,*}

^a Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Hospital das Clínicas, Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 1 de junho de 2016

Aceito em 8 de novembro de 2016

On-line em 16 de dezembro de 2016

Palavras-chave:

Doenças reumáticas, Pediatria

Neoplasia

Artrite idiopática juvenil

Sintomas musculoesqueléticos

R E S U M O

Objetivo: Avaliar a prevalência e descrever as principais manifestações clínicas, os exames complementares, o tratamento e a evolução de crianças com doenças neoplásicas atendidas inicialmente em um serviço terciário de reumatologia pediátrica.

Métodos: Analisamos retrospectivamente o prontuário médico de pacientes com diagnóstico definitivo de neoplasia, identificados entre 250 casos novos atendidos no ambulatório de reumatologia pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP, de julho de 2013 a julho de 2015.

Resultados: Dos 250 pacientes, cinco (2%) tiveram diagnóstico de neoplasia. Desses, 80% apresentavam sintomas constitucionais, principalmente perda de peso e astenia e 60% artrite. Inicialmente, todos apresentavam pelo menos uma série alterada no hemograma, 80% aumento da desidrogenase láctica (LDH) e 60% mielograma confirmatório. Dois pacientes necessitaram de biópsia, óssea e de intestino, para o diagnóstico final. Artrite idiopática juvenil foi o diagnóstico inicial mais frequente. Os diagnósticos definitivos foram leucemia linfóide aguda (dois casos), leucemia mieloide aguda-M3, neuroblastoma e linfoma (um caso cada). Dos pacientes estudados, três (60%) estão em remissão. Dois pacientes foram a óbito (40%), um deles com uso prévio de corticoide.

Conclusão: Os sintomas constitucionais e musculoesqueléticos comuns às doenças reumáticas e neoplásicas podem retardar o diagnóstico e consequentemente agravar o prognóstico

* Autor para correspondência.

E-mail: Lucianamc2503@gmail.com (L.M. Carvalho).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2016.11.001>

0482-5004/© 2017 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

das neoplasias. O hemograma inicial, assim como o mielograma, podem estar normais no quadro inicial das neoplasias. Dessa forma, o seguimento clínico evolutivo desses casos torna-se imperativo e o tratamento, principalmente com corticoides, deve ser retardado até definição diagnóstica.

© 2017 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Signs and symptoms of rheumatic diseases as first manifestation of pediatric cancer: diagnosis and prognosis implications

A B S T R A C T

Keywords:

Pediatric rheumatic disease
Neoplastic diseases
Juvenile idiopathic arthritis
Musculoskeletal symptoms

Objective: To assess the prevalence and describe the clinical, laboratory and radiological findings, treatment and outcome of children with cancer initially referred to a tertiary outpatient pediatric rheumatology clinic.

Methods: Retrospective analysis of medical records from patients identified in a list of 250 new patients attending the tertiary Pediatric Rheumatology Clinic, Ribeirão Preto Medical School hospital, University of São Paulo, from July 2013 to July 2015, whose final diagnosis was cancer.

Results: Of 250 patients seen during the study period, 5 (2%) had a cancer diagnosis. Among them, 80% had constitutional symptoms, especially weight loss and asthenia, and 60% had arthritis. Initially, all patients had at least one alteration in their blood count, lactate dehydrogenase (LDH) was increased in 80% and a bone marrow smear was conclusive in 60% of patients. Bone and intestine biopsies were necessary for the diagnosis in 2 patients. JIA was the most common initial diagnosis. The definitive diagnosis was acute lymphoblastic leukemia (2 patients), M3 acute myeloid leukemia, lymphoma, and neuroblastoma (one case each). Of 5 patients studied, 3 (60%) are in remission and 2 (40%) died, one of them with prior use of steroids.

Conclusion: The constitutional and musculoskeletal symptoms common to rheumatic and neoplastic diseases can delay the diagnosis and consequently worsen the prognosis of neoplasms. Initial blood count and bone marrow smear may be normal in the initial framework of neoplasms. Thus, the clinical follow-up of these cases becomes imperative and the treatment, mainly with corticosteroids, should be delayed until diagnostic definition.

© 2017 Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Sintomas sistêmicos relacionados a doenças reumáticas, como febre de origem indeterminada, exantema, vasculite, linfadenopatia e hepatoesplenomegalia, associados ou não a queixas musculoesqueléticas como artrite, artralgia e miosite, podem também corresponder aos primeiros sintomas de doenças neoplásicas. Dessa forma, muitas vezes, doenças neoplásicas são diagnosticadas, a princípio, como doença reumática, o que prolonga o tempo para o diagnóstico correto, retarda o início do tratamento e compromete o prognóstico.¹⁻³

As manifestações musculoesqueléticas que têm sido associadas a neoplasias incluem principalmente dor óssea difusa, artrite, artralgia e mialgia. As características da dor são úteis para o diagnóstico correto. Nas doenças linfoproliferativas, a dor óssea é inicialmente classificada como intermitente (especialmente em região metafisária) e progride para dor contínua e preferencialmente noturna.⁴ Por outro lado, a dor em

doenças reumáticas, como por exemplo a artrite idiopática juvenil, é de intensidade baixa a moderada, ocorre principalmente de manhã e é acompanhada de rigidez característica.³

Várias doenças neoplásicas podem estar associadas a queixas musculoesqueléticas: tumor primário ósseo, cartilaginoso, fibroso, do tecido conjuntivo ou de origem mista, que invade diretamente o tecido ósseo, articular ou muscular; tumor ósseo metafisário; infiltração maligna da medula óssea e síndromes paraneoplásicas induzidas por tumores distantes via mediadores inflamatórios.^{5,6}

Quando esses sintomas predominam no início da doença, faz-se necessário o diagnóstico diferencial de artrite idiopática juvenil (AIJ), febre reumática (FR), lúpus eritematoso sistêmico (LES) e artrite séptica ou reativa, entre outros diagnósticos de doenças reumáticas.⁶

O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência e descrever as principais manifestações clínicas, os exames complementares, o tratamento e a evolução de crianças com doenças neoplásicas atendidas inicialmente em um serviço terciário de reumatologia pediátrica.

Método

Analisamos retrospectivamente o prontuário médico de pacientes com diagnóstico definitivo de neoplasia, identificados entre 250 casos, atendidos pela primeira vez no ambulatório de reumatologia pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) de julho de 2013 a julho de 2015.

As seguintes características dos pacientes incluídos foram registradas: idade de início dos sintomas, intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de neoplasia, sinais e sintomas iniciais, exames laboratoriais como hemograma, velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa (PCR), lactato desidrogenase (LDH), anticorpos específicos, alterações encontradas em exames radiológicos, tratamentos realizados, diagnóstico inicial (doença reumática) e diagnóstico final (neoplasia).

Resultados

De 250 pacientes encaminhados ao ambulatório de reumatologia pediátrica em dois anos, cinco (2%) tratavam-se na realidade de pacientes oncológicos.

As características demográficas, clínicas e laboratoriais de cada paciente estão descritas na [tabela 1](#).

O tempo decorrido entre o início dos sinais e sintomas e o diagnóstico variou de sete dias a três meses. Perda de peso e astenia foram as manifestações sistêmicas mais observadas. Artrite idiopática juvenil (AIJ) e a leucemia linfóide aguda (LLA) foram, respectivamente, os diagnósticos inicial e definitivo mais prevalentes.

Além das manifestações musculoesqueléticas apresentadas na [tabela 1](#), um paciente apresentava adenomegalia e dois apresentavam hepatomegalia e esplenomegalia ao exame físico inicial. Não foram observadas manifestações cutâneas.

O paciente 4 foi admitido no serviço com 30 dias de uso de corticosteroide na dose de 2mg/kg/dia, o qual foi retirado progressivamente a partir do primeiro atendimento.

Todos os pacientes apresentavam alguma alteração no hemograma: quatro apresentavam hemoglobina abaixo de 12 g/dl, dois leucopenia (glóbulos brancos abaixo de 4.000/mm³), dois leucocitose (glóbulos brancos acima de 10.000/mm³) e um trombocitopenia (plaquetas abaixo de 150.000/mm³). A dosagem sérica de LDH encontrava-se aumentada em quatro casos (média de 1.349U/l). Os autoanticorpos solicitados inicialmente, de acordo com a suspeita diagnóstica inicial, foram negativos para seus respectivos diagnósticos – artrite idiopática juvenil, síndrome do anticorpo antifosfolípide e poliarterite nodosa.

Os exames de imagem estão demonstrados na [tabela 2](#). Apenas um paciente apresentou lesão lítica em vértebras na radiografia simples. Outros achados foram mais inespecíficos, como sinais sugestivos de osteopenia, derrame e espessamento sinovial. Trombose venosa profunda (TVP) de femoro-poplíteia foi diagnosticada por ultrassonografia com *doppler* de membros inferiores em um paciente. Tomografia de tórax foi feita em dois pacientes, com demonstração de fraturas compressivas em vértebras e opacidade nodular pouco

definida em pulmão esquerdo em cada um dos casos respectivamente. Ressonância nuclear magnética foi solicitada em um paciente e demonstrou massa tumoral compatível com neoplasia maligna de quadril.

Todos os pacientes fizeram punção aspirativa de medula óssea (mielograma) dentro do primeiro mês de investigação. Três apresentavam alterações medulares compatíveis com os diagnósticos citológicos e de imunofenotipagem: leucemia linfóide aguda em dois pacientes, leucemia mieloide aguda em um paciente. Porém, em dois pacientes, o diagnóstico não foi possível pelo mielograma, ou por não apresentar alteração ou por apresentar infiltração por células neoplásicas de etiologia não identificada. Posteriormente esses pacientes foram submetidos à biópsia excisional que evidenciou respectivamente linfoma não Hodgkin de células T (biópsia de intestino) e neuroblastoma (biópsia óssea).

Dois pacientes foram tratados e hoje estão em seguimento pós-quimioterapia (números 1 e 5), um ainda está em tratamento quimioterápico (número 2) e dois evoluíram a óbito durante o tratamento (números 3 e 4), inclusive o que recebeu corticoide como tratamento inicial.

Discussão

A frequência de comprometimento musculoesquelético como uma das manifestações das neoplasias, em particular das leucemias, não é rara. Brix et al.⁷ avaliaram retrospectivamente 286 crianças e Robazzi et al.⁸ 406 crianças atendidas em ambulatórios de oncologia com diagnóstico de leucemia aguda e encontraram, respectivamente, uma frequência de 18,5% e 54,7% dos casos com comprometimento articular. Doenças reumáticas, principalmente AIJ, foram a suspeita inicial em 68% dos casos de leucemia com artrite avaliados por Brix et al.⁷ Sintomas reumatológicos, como manifestações iniciais e isoladas das neoplasias, encaminhadas a princípio ao reumatologista, são menos frequentes, porém não menos preocupantes, podem levar a erro diagnóstico e piorar significativamente o prognóstico do paciente. No nosso estudo, em um período de dois anos, 2% das crianças encaminhadas ao ambulatório de reumatologia com hipóteses diagnósticas de doenças reumáticas eram portadores, na realidade, de doenças neoplásicas. Essa prevalência é maior do que a observada em outros estudos, como os de Trapani et al.,⁶ menor do que 1%, e Gonçalves et al.,⁹ 0,25%.

As manifestações musculoesqueléticas das neoplasias podem ser explicadas por invasão direta dos tumores em ossos e articulações e por síndromes paraneoplásicas e alterações imunológicas, com sintomas em sítios diferentes ao tumor primário.^{10,11}

Os tumores primários, como osteosarcoma e sarcoma de Ewing, são os principais responsáveis pelos efeitos diretos. A localização do tumor em ossos longos com compressão de estruturas adjacentes, a infiltração leucêmica de tecidos sinoviais, o sangramento intra-articular secundário a trombocitopenia e a reação sinovial pela infiltração periosteal ou capsular são alguns dos fatores que justificam a sintomatologia musculoesquelética. Mesmo nos tumores benignos, como o defeito cortical fibroso, a substituição do

Tabela 1 – Características clínicas, diagnóstico externo inicial, tratamento inicial, diagnóstico final, tempo entre o diagnóstico inicial e final e status final de cinco pacientes oncológicos encaminhados inicialmente ao reumatologista

Paciente (sexo)	1 (F)	2 (M)	3 (M)	4 (M)	5 (F)
Idade de início dos sintomas (anos)	7	7	12	4	15
Sintomas constitucionais	Astenia e perda de peso	----	Astenia, perda de peso e febre	Astenia, perda de peso e febre	Astenia, perda de peso, febre e amenorria.
Dor	Escápula, joelhos, hálux direito, pés e coluna lombar	Face medial da coxa esquerda	Abdominal	Cervical, lombar, joelhos e cotovelo esquerdo.	Ombros e joelhos
Artrite	Hálux direito Metacarpofalangeanas	----	----	Joelhos, tornozelos, cotovelo esquerdo.	Joelho direito
Exames iniciais:					
Hemoglobina (g/dl)	10,5	12,2	11,1	8,2	8,7
Leucócitos(n/mm ³) e diferencial	4.800 (40% segmentados; 53% linfócitos)	2.800 (12% segmentados; 78% linfócitos)	6.400 (5% bastões; 86% segmentados; 11% linfócitos)	17.800 (2% metamielócitos; 53% segmentados; 44% linfócitos)	11.500 (6% bastões; 76% segmentados; 19% linfócitos)
Plaquetas(p/mm ³)	186.000	87.000	233.000	293.000	389.000
LDH (U/l)	325	490	1844	2080	2006
% aumento	normal	limite superior	4x	4,5x	4,3x
PCR (mg/dl)	0,81	13,4	8,64	3,67	10,32
VHS	36	17	9	34	54
Autoanticorpos	ANA e FR não reagentes	Anticardiolipina, Anticoagulante Lúpico e Anti β2 glicoproteína negativos	ANA, Anti Ro, Anti la, ANCA IgM e IgG não reagentes. Anticardiolipina IgM reagente (10,4) e IgG não reagentes.	ANA e FR não reagentes	ANA não reagente
Diagnóstico inicial	Artrite idiopática juvenil	SAF TVP Femoropoplíteia	Vasculite (PAN)	Artrite idiopática juvenil	Artrite idiopática juvenil
Tratamento inicial	AINH	Enoxaparina	Imunoglobulina Humana	Corticosteroide	AINH, opioides
Diagnóstico final	Leucemia linfoide aguda	Leucemia mieloide aguda, subtipo M3	Linfoma não Hodgkin de células T	Neuroblastoma	Leucemia linfoide aguda
Tempo até o diagnóstico final	28 dias	13 dias	3 meses e 11 dias	1 mês e 18 dias	7 dias
Status final	1ª remissão completa	Vivo em remissão	Óbito pela doença	Óbito pela doença	1ª remissão completa

ANA, anticorpos antinucleares; ANCA, anticorpo anticito plasma de neutrófilos; AINH, anti-inflamatório não hormonal; F, feminino; FR, fator reumatoide; M, masculino; LDH, desidrogenase láctica; PAN, poliarterite nodosa; PCR, proteína C reativa; SAF, síndrome do anticorpo antifosfolípide; TVP, trombose venosa profunda; VHS, velocidade de hemossedimentação.

Valores normais dos exames laboratoriais: hemoglobina > 12; leucócitos > 4.000; plaquetas > 150.000/mm³; PCR < 0,6 mg/dl; VHS < 10; LDH > 230 e < 460 U/l.

osso por tecido fibroso pode causar dor, deformidade e fraturas espontâneas.^{8,10}

As síndromes reumáticas paraneoplásicas podem ser induzidas por hormônios, peptídeos, mediadores autócrinos e parácrinos e linfócitos citotóxicos. Miopatias inflamatórias e síndromes vasculíticas podem anteceder, aparecer concomitante ou preceder as doenças hematológicas malignas. Doenças malignas também podem induzir a formação de anticorpos, entre eles os anticorpos antifosfolípidos, com

manifestações muito semelhantes à síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF), inclusive trombozes.^{10,11}

Sintomas musculoesqueléticos relacionados aos tumores também podem ser secundários às metástases ósseas. Sarcoma de Ewing e neuroblastoma são os tumores mais relacionados à metástase óssea na infância. O quadro clínico do NB depende do tamanho, da localização do tumor e da presença de metástases. Cerca de 50% das crianças com NB apresentam metástases ao diagnóstico, localizadas

Tabela 2 – Exames de imagem, mielograma e biópsia de cinco pacientes oncológicos encaminhados inicialmente ao reumatologista

Paciente	RX de ossos longos	RX de articulações	RX de outras localizações	USG	CT	RNM	Mielograma	Biópsia
1	Osteopenia	Punhos, mãos, tornozelos, joelhos: normal Vertebras: lesões líticas	Tórax: fratura de corpos vertebrais	Articulações: normal	Coluna: fratura compressiva de corpos vertebrais		LLA	
2			Tórax: normal	Membros inferiores: TVP femoro-poplítea esquerda			LMA-M3	
3			Tórax: derrame pleural bilateral		Abdome: ascite, hepatoesplenomegalia Tórax: opacidade nodular pouco definida em pulmão esquerdo. Consolidação bilateral		Normal	Intestino: Linfoma não Hodgkin de células T
4	Osteopenia Irregularidade em cabeça de fêmur esquerdo	Cotovelos, joelhos e tornozelo: derrame articular e espessamento sinovial.		Abdome: normal Articulações: derrame articular/espessamento sinovial, sem sinais de processo inflamatório ativo.		Quadril: alteração difusa da medula óssea, lesão neoplásica anterior e posterior que infiltrou a musculatura.	Células leucêmicas; Imunofenotipagem: inconclusiva	Óssea: Neuroblastoma
5	Sem alterações	Sem alterações		Articulação: derrame articular.			LLA	

CT, tomografia computadorizada; LLA, leucemia linfóide aguda; LMA, leucemia mieloide aguda - M3 promielocítica; RNM, ressonância nuclear magnética; RX, radiografia simples; TVP, trombose venosa profunda; USG, ultrassonografia.

em linfonodos, fígado, osso e medula óssea. O comprometimento da medula óssea e do osso causa dor intensa e irritabilidade.¹² O paciente com NB, encaminhado ao serviço com diagnóstico inicial de AIJ, em uso de esteroides, apresentava neuroblastoma metastático. Apesar de neuroblastoma que se apresentava com poliartrite ter sido previamente descrito, a frequência com que essa associação ocorre permanece desconhecida.^{9,13}

Desse modo, o diagnóstico diferencial de neoplasias deve sempre ser incluído na propedêutica diagnóstica de pacientes encaminhados ao reumatologista com sinais e sintomas musculoesqueléticos.⁹

Sintomas sistêmicos e constitucionais são comuns tanto no quadro inicial de neoplasias como de doenças reumáticas, dificultam o diagnóstico diferencial e levam a atraso do diagnóstico, no nosso estudo em até três meses. Um exemplo desses sintomas é a febre, que pode ser a única manifestação do quadro inicial de diversas doenças reumáticas e tumores, pode até persistir por longo período isoladamente como febre de origem indeterminada. É o que frequentemente se observa na forma sistêmica da artrite idiopática juvenil, do lúpus eritematoso sistêmico e de algumas vasculites.¹⁴

No presente estudo, 80% dos pacientes apresentaram sintomas constitucionais no quadro clínico inicial, caracterizados por febre, perda de peso e astenia. Em especial, um paciente com diagnóstico final de linfoma não Hodgkin de células T, que clinicamente pode estar associado a uma tríade de sintomas denominados sintomas B (perda ponderal sem motivo aparente, sudorese noturna e febre),¹⁵ foi inicialmente diagnosticado como poliartrite nodosa (PAN) na forma sistêmica. Esse paciente apresentou ainda pesquisa de PCR positiva para tuberculose em líquido pleural, o que tornou o diagnóstico ainda mais difícil e ilustra a sintomatologia inicial similar entre neoplasias, infecções e doença reumática.¹⁶ A LLA, câncer mais comum na infância, foi o diagnóstico de dois pacientes deste estudo e a ocorrência de sintomas constitucionais como fadiga, letargia, perda de peso e febre no início do quadro é descrita em até 100% dos casos.^{3,8,17} Na doença disseminada por NB, diagnóstico de um paciente, também é comum, além da febre e perda de peso, proptose e equimose periórbita (sinal do guaxinim).¹⁸

Nas doenças mieloproliferativas e nos tumores ósseos, a dor óssea é referida principalmente na metáfise dos ossos longos, é caracteristicamente de ocorrência noturna.⁶ Em geral, na fase inicial a dor é de caráter intermitente, com tendência a tornar-se intensa e persistente, e geralmente desproporcional aos achados de exame físico.¹⁹ Na LLA, a dor óssea está presente em 34% dos pacientes, a artrite pode ocorrer em até 1/4 dos casos e a artralgia também pode estar presente.^{3,8,17} As doenças mieloproliferativas observadas neste estudo foram LLA, LMA e linfoma não Hodgkin. Nesses pacientes, o padrão de dor musculoesquelética foi variável, porém a dor desproporcional ao achado de exame físico foi frequente em nossos pacientes (três de cinco casos).

Sangramento, coagulopatias, leucoestase e síndrome da lise tumoral são possíveis complicações da LMA e frequentes causas de mortalidade.²⁰ No caso aqui descrito, o paciente foi diagnosticado com o subtipo M3 – leucemia promielocítica

aguda (LPA).²¹ A LMA M3 corresponde a cerca de 20% das LMAs e difere dos outros subtipos por estar fortemente associada a coagulopatia e coagulação vascular disseminada (CIVD) em até 90% dos casos.²² Devido aos eventos hemorrágicos e trombóticos associados ao quadro, os principais diagnósticos diferenciais se fazem com a SAF, deficiência de proteína C e deficiência de proteína S. Apesar de ter apresentado plaquetopenia no exame hematológico inicial, o paciente descrito com TVP teve a investigação inicial direcionada para trombofilias congênicas e posteriormente foi encaminhado para a disciplina de reumatologia pediátrica para investigação de SAF. Considerando que a SAF também pode estar associada a plaquetopenia, o paciente foi investigado para essa patologia. O mielograma foi feito apenas após o paciente ter evoluído com neutropenia severa.

Exames laboratoriais, como hemograma e provas inflamatórias, apesar de inespecíficos, podem apresentar alterações que suscitem a necessidade de ampliação da investigação diagnóstica. A velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada na presença de plaquetas normais ou diminuídas pode levar a suspeita de processo infiltrativo.¹⁴ Neste estudo todos os pacientes apresentavam VHS elevado nos exames iniciais, quatro deles com plaquetas normais e apenas um com plaquetopenia. Nas doenças neoplásicas é comum o achado de anemia precoce, particularmente a anemia normocítica. Nas doenças reumáticas, anemias menos intensas podem ser encontradas como resultado do processo inflamatório crônico. Em relação à série branca, nas neoplasias predominam os achados de linfocitose e/ou leucopenia e menos frequentemente leucocitose, nas doenças reumáticas predominam leucocitose e neutrofilia. Plaquetopenia é achado bastante frequente nas neoplasias de comprometimento medular, enquanto a plaquetose é mais comum em doenças reumáticas.¹⁴ No entanto, o hemograma inicial em pacientes com dor óssea, mesmo daqueles com leucemia, pode ser normal. Dessa forma, o acompanhamento desses pacientes com hemogramas seriados é de extrema importância para o diagnóstico.

Jones et al. descreveram três principais fatores preditivos para LLA: a presença de leucopenia, plaquetopenia e história de despertares noturnos devido a dor. A combinação de qualquer citopenia em sangue periférico, incluindo anemia, associada a dor óssea noturna, aumenta a sensibilidade diagnóstica; a presença de dois valores hematológicos baixos e dor óssea noturna apresentou 100% de sensibilidade e 85% de especificidade para doença neoplásica.²³ Três pacientes do nosso estudo apresentavam dor óssea noturna no início dos sintomas e todos eles apresentavam anemia (1, 4 e 5). Os diagnósticos finais desses pacientes foram neuroblastoma com infiltração medular (um) e LLA (dois). Um quarto paciente apresentava leucopenia e teve diagnóstico final de LMA M3.

A elevação do LDH pode ser útil na diferenciação diagnóstica, visto que o LDH elevado (mais de cinco vezes o valor normal) está frequentemente associado a doenças neoplásicas.²³ No entanto, um valor de LDH normal não afasta a possibilidade de neoplasia.² No presente estudo, três pacientes apresentavam LDH elevado, em um paciente o resultado era normal e em outro pouco acima do normal. Da mesma forma, a elevação do ácido úrico sérico pode ser um marcador

de doenças neoplásicas.²⁴ Brix *et al.* encontraram níveis de ácido úrico aumentado em 17% dos pacientes com LLA e envolvimento articular e em 30% dos pacientes sem envolvimento articular; nesses pacientes o LDH estava aumentado em 70% dos casos. Nos pacientes do nosso estudo não foram feitas dosagens séricas de ácido úrico.⁷

O anticorpo antinuclear positivo não é adequado para diferenciar entre os dois grupos de doenças, já que esse é um marcador inespecífico e pode estar presente em doenças não reumáticas, entre elas as neoplasias.²⁵ No nosso estudo, nenhum paciente apresentou esse autoanticorpo positivo. Os demais autoanticorpos associados a doenças reumáticas também estão sujeitos a resultados falso positivos e falso negativos. Desse modo é necessário seguir corretamente os critérios diagnósticos de cada doença, além de repetir esses exames em intervalos regulares (três meses) para confirmar a persistência desses anticorpos para diagnóstico e classificação dessas doenças. Um paciente aqui descrito apresentou anti-cardiolipina (IgM) reagente em títulos baixos e o mesmo não foi repetido já que o diagnóstico final ocorreu antes do período necessário para nova dosagem.

Os achados radiológicos de crianças com doenças mieloproliferativas e queixas musculoesqueléticas podem revelar várias alterações que auxiliam no diagnóstico. Nas doenças mieloproliferativas são comuns a rarefação óssea generalizada, lesões osteolíticas corticais e em periósteo, bandas radioluscentes e linhas de parada de crescimento. Osteopenia e derrames articulares podem ser encontrados tanto em doenças reumáticas como mieloproliferativas.^{26,27} Dois pacientes, com diagnósticos de LLA e neuroblastoma, apresentavam osteopenia ao início do quadro. O paciente com neuroblastoma e um dos pacientes com LLA apresentavam derrame articular. Outros exames de imagem como ultrassonografia, ressonância magnética e tomografia podem auxiliar na investigação diagnóstica.

Análises iniciais da medula óssea também podem não estabelecer o diagnóstico, especialmente nos casos de leucemia.²⁸ Todos os pacientes do estudo fizeram mielograma. Um paciente apresentou resultado inconclusivo em dois mielogramas seriados. Esse paciente fez uso de corticosteroides para tratar a doença reumática, suspeitada em outro serviço, antes de fazer o mielograma. Sabe-se que o uso dessa classe de medicamentos pode dificultar ou retardar o diagnóstico de neoplasia, pois alivia sintomas e pode alterar a citologia e a histologia da medula óssea.¹ Esse paciente teve diagnóstico de neuroblastoma apenas após biópsia óssea. Para iniciar a terapêutica com corticosteroides é imperativo o diagnóstico correto, pois o uso dessa medicação piora o prognóstico das doenças neoplásicas, particularmente das LLA.⁶

Conclusão

O grupo das doenças neoplásicas deve ser incluído no diagnóstico diferencial de doenças reumáticas. Dor óssea noturna e de forte intensidade, hepatoesplenomegalia, lifonodomegalia, febre diária, perda de peso e astenia são sugestivos de neoplasias. Exames laboratoriais como hemograma e LDH e mais especificamente avaliação da medula óssea e exames de imagem são fundamentais e auxiliam no diagnóstico

precoce, porém, caso resultem normais na primeira amostra, devem ser feitos de forma seriada, evita-se assim o início de uma terapêutica inadequada e atraso diagnóstico. A corticoterapia deve ser proscrita em caso de dúvida diagnóstica, já que especificamente no caso de doenças neoplásicas está fortemente associada a pior prognóstico.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Barbosa CM, Nakamura C, Terreri MT, Lee ML, Petrilli AS, Hilario MO. Musculoskeletal manifestations as the onset of acute leukemias in childhood. *J Pediatr.* 2002;78:481-4.
2. Campos LM, Goldstein S, Santiago RA, Jesus AA, Cristofani LM, Odone Filho V, et al. Musculoskeletal involvement as a first manifestation of neoplasm disease. *Rev Assoc Med Bras.* 2008;54:132-8.
3. Tamashiro MS, Aikawa NE, Campos LM, Cristofani LM, Odone-Filho V, Silva CA. Discrimination of acute lymphoblastic leukemia from systemic-onset juvenile idiopathic arthritis at disease onset. *Clinics.* 2011;66:1665-9.
4. Costello PB, Brecher ML, Starr JI, Freeman AI, Green FA. A prospective analysis of the frequency, course, and possible prognostic significance of the joint manifestations of childhood leukemia. *J Rheumatol.* 1983;10:753-7.
5. Ehrenfeld M, Gur H, Shoenfeld Y. Rheumatologic features of hematologic disorders. *Curr Opin Rheumatol.* 1999;11:62-7.
6. 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.
7. Brix N, Rosthoj S, Herlin T, Hasle H. Arthritis as presenting manifestation of acute lymphoblastic leukaemia in children. *Arch Dis Child.* 2015;100:821-5.
8. Robazzi TC, Barreto JH, Silva LR, Santiago MB, Mendonca N. Osteoarticular manifestations as initial presentation of acute leukemias in children and adolescents in Bahia, Brazil. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29:622-6.
9. Goncalves M, Terreri MT, Barbosa CM, Len CA, Lee L, Hilario MO. Diagnosis of malignancies in children with musculoskeletal complaints. *Rev Paul Med.* 2005;123:21-3.
10. Waimann CA, Lu H, Suarez Almazor ME. Rheumatic manifestations of primary and metastatic bone tumors and paraneoplastic bone disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2011;37:527-49.
11. Alias A, Rodriguez EJ, Bateman HE, Sterrett AG, Valeriano-Marcet J. Rheumatology and oncology: an updated review of rheumatic manifestations of malignancy and anti-neoplastic therapy. *Bull Hosp Jt Dis.* 2012;70:109-14.
12. Salim A, Mullassery D, Pizer B, McDowell HP, Losty PD. Neuroblastoma: a 20-year experience in a UK regional centre. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;57:1254-60.
13. Thapa R, Mallick D, Mandal P, Ghosh A. Neuroblastoma masquerading as juvenile idiopathic arthritis. *Indian J Pediatr.* 2007;74:421-2.
14. Cabral DA, Tucker LB. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr.* 1999;134:53-7.
15. Allen CE, Kelly KM, Bollard CM. Pediatric lymphomas and histiocytic disorders of childhood. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62:139-65.
16. Sharma R, Cunningham D, Smith P, Robertson G, Dent O, Clarke SJ. Inflammatory (B) symptoms are independent

- predictors of myelosuppression from chemotherapy in Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) patients – Analysis of data from a British National Lymphoma Investigation phase III trial comparing CHOP to PMitCEBO. *BMC Cancer*. 2009;9:153.
17. 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.
 18. Park JR, Eggert A, Caron H. Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment. *Pediatr Clin North Am*. 2008;55:97–120.
 19. Carsons S. The association of malignancy with rheumatic and connective tissue diseases. *Semin Oncol*. 1997;24:360–72.
 20. Gamis AS, Alonzo TA, Perentesis JP, Meshinchi S, Committee COGAML. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:964–71.
 21. Schoch C, Schnittger S, Klaus M, Kern W, Hiddemann W, Haferlach T. AML with 11q23/MLL abnormalities as defined by the WHO classification: incidence, partner chromosomes, FAB subtype, age distribution, and prognostic impact in an unselected series of 1897 cytogenetically analyzed AML cases. *Blood*. 2003;102:2395–402.
 22. Choudhry A, DeLoughery TG. Bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia. *Am J Hematol*. 2012;87:596–603.
 23. 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:e840–4.
 24. Fink CW, Windmiller J, Sartain P. Arthritis as the presenting feature of childhood leukemia. *Arthritis Rheum*. 1972;15:347–9.
 25. Vermeersch P, Bossuyt X. Prevalence and clinical significance of rare antinuclear antibody patterns. *Autoimmun Rev*. 2013;12:998–1003.
 26. Riccio I, Marcarelli M, Del Regno N, Fusco C, Di Martino M, Savarese R, et al. Musculoskeletal problems in pediatric acute leukemia. *J Pediatr Orthop B*. 2013;22:264–9.
 27. Mostoufi-Moab S, Halton J. Bone morbidity in childhood leukemia: epidemiology, mechanisms, diagnosis, and treatment. *Curr Osteoporos Rep*. 2014;12:300–12.
 28. Bradlow A, Barton C. Arthritic presentation of childhood leukaemia. *Postgrad Med J*. 1991;67:562–4.