

Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico como síndrome paraneoplásico de un astrocitoma difuso

Systemic onset juvenile idiopathic arthritis as paraneoplastic syndrome of diffuse astrocytoma

Danny Asparrin Ramos ^(1a) , Roxana Díaz Subauste ^(1a) , Giancarlo Alvarado-Gamarra ^(1a) , Raquel Garcés Ghilardi ^(1a) , Matilde Estupiñan Vigil ^(1a) , Miriam Salas Olórtegui ^(1b)

DOI: <https://doi.org/10.61651/rped.2024v76n3p2c1-7>

1. Servicio de Pediatría
Clínica. Hospital Nacional
Edgardo Rebagliati Martins.
Lima, Perú.
a. Médico Pediatra.
b. Médico Residente de
Pediatría

Fuente de financiamiento:
Este reporte de casos no
cuenta con fuente de
financiamiento externa.

**Declaración de Conflicto
de Interés:** Los autores
declaran que no existe
conflicto de interés.

Autor corresponsal:
Danny Asparrin Ramos
asradanny@gmail.com

Licencia: Esta obra se
publica bajo una licencia
internacional Creative
Commons Atribución 4.0.

Fechas:
Envío: 23-Nov-2024
Aceptación: 09-Dic-2024

RESUMEN

Objetivo: Se reporta el caso de una niña de 8 años con artritis idiopática juvenil (AIJ) de inicio sistémico como síndrome paraneoplásico de un astrocitoma difuso. **Materiales y métodos:** Revisión de historia clínica, paraclínicos, ecografía, resonancia magnética cerebral, biopsia cerebral e inmunohistoquímica. **Reporte del caso:** El paciente presentó síntomas de AIJ durante 2 años, con adenopatías, fiebre, astenia y oligoartralgias, que no respondieron al tratamiento convencional. Tres meses antes del ingreso, desarrolló asimetría facial y hemiparesia derecha. La resonancia magnética reveló una lesión cerebral de 6x4 cm que afectaba varias estructuras. Se realizó resección parcial de tumor, diagnosticándose astrocitoma difuso grado II. Posteriormente, el paciente recibió quimioterapia, logrando la remisión de las artralgias y mejoría en la hemiparesia. **Conclusión:** Este es el primer caso reportado de AIJ asociado con astrocitoma difuso. Se subraya la importancia de excluir otras enfermedades en el diagnóstico de AIJ para asegurar un tratamiento oportuno.

Palabras clave: Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, astrocitoma difuso, síndrome paraneoplásico.

ABSTRACT

Objective: We report the case of an 8-year-old girl with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (JIA) as a paraneoplastic syndrome of a diffuse astrocytoma. **Materials and Methods:** Review of clinical history, paraclinical, ultrasound, brain MRI, brain biopsy and immunohistochemistry. **Case report:** The patient presented with symptoms of JIA for 2 years, with adenopathy, fever, asthenia, and oligoarthralgias, which did not respond to conventional treatment. Three months before admission, he developed facial asymmetry and right hemiparesis. Magnetic resonance imaging revealed a 6x4 cm brain lesion affecting several structures. Partial resection of the tumor was performed

and a diagnosis of diffuse astrocytoma grade II was made. Subsequently, the patient received chemotherapy, achieving remission of arthralgias and improvement in hemiparesis. **Conclusion:** This is the first reported case of JIA associated with diffuse astrocytoma. It underlines the importance of excluding other pathologies in the diagnosis of JIA to ensure timely treatment.

Key words: Systemic onset juvenile idiopathic arthritis, diffuse astrocytoma, paraneoplastic syndrome.

Mensajes principales

- **Motivación:** La principal razón para reportar este caso es la importancia de dar a conocer que los astrocitomas difusos pueden desarrollar síndromes para neoplásicos como la AIJ.
- **Principales hallazgos:** Se evidencia en la resonancia magnética una lesión cerebral de 6x4 cm que afectaba varias estructuras, compatible con astrocitoma difuso grado II, con clínica de AIJ sistémico. Desapareciendo los síntomas de AIJ post manejo del astrocitoma.
- **Implicancias:** La AIJ sistémica es un diagnóstico de exclusión, es importante excluir otras causas, considerando enfermedades neoplásicas. El diagnóstico precoz es fundamental para favorecer un mejor pronóstico.

Introducción

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es la forma más común de artritis crónica en niños, con causas multifactoriales que incluyen factores genéticos y ambientales¹. En Estados Unidos afecta a unos 300 mil niños, con una incidencia de 4-14 por cada 100,000 niños al año. La prevalencia varía internacionalmente entre 0,07 y 4,1 por cada 1,000 niños². En Brasil, se encontró una prevalencia de 0,34 por 1,000 niños de 6 a 12 años³, pero en nuestro país la frecuencia es desconocida.

La AIJ se divide en siete subtipos. Los más comunes son la AIJ oligoarticular (27-56%) y la poliartritis seronegativa (11-28%). La AIJ sistémica (4-17%)¹. Se presenta con fiebre, exantema, y otras manifestaciones sistémicas⁴. El diagnóstico se basa en la exclusión de otras enfermedades, ya que no hay una prueba específica. Sin tratamiento temprano, la AIJ puede causar complicaciones

graves, como discrepancia en la longitud de las piernas, contracturas articulares, destrucción articular, ceguera por uveítis crónica e incluso consecuencias fatales¹.

Los tumores cerebrales representan el 20% de las neoplasias malignas infantiles, siendo los segundos más comunes tras la leucemia linfoblástica aguda. Los astrocitomas se clasifican en cuatro grados según la OMS, según su anaplasia, proliferación y alteraciones genéticas: grado I (astrocitomas pilocíticos), grado II (astrocitomas difusos y oligodendrogliomas), grado III (astrocitomas anaplásicos) y grado IV (glioblastomas multiformes y gliomas de la línea media). Los astrocitomas de grado II suelen localizarse en los lóbulos frontal y temporal del cerebro, y debido a su tamaño, frecuentemente distorsionan estructuras adyacentes. Los síntomas de los tumores cerebrales dependen de la ubicación del efecto de masa y la hipertensión endocraneana, y en niños pueden manifestarse como dolores de cabeza y fatiga. El diagnóstico se inicia con tomografía y

resonancia magnética, y se confirma con un estudio anatomopatológico. El astrocitoma difuso de grado II es infiltrante y tiene bajo potencial proliferativo, aunque puede recidivar y progresar a grados más altos, generalmente en adultos^{5,6,7}.

Los síndromes paraneoplásicos son cuadros clínicos que no se deben a la invasión tumoral directa, sino a la secreción de péptidos o hormonas por el tumor, causando reacciones inmunológicas en los órganos del huésped. Pueden aparecer antes o durante el diagnóstico de la neoplasia y se asocian en algunos casos con la recurrencia del tumor. Estos síndromes no están relacionados con los efectos directos del tumor ni con complicaciones infecciosas, metabólicas o efectos secundarios de terapias oncológicas. Pueden afectar diferentes sistemas, como el neurológico, endocrinológico, cardiovascular, reumatológicos, entre otros⁸.

Por tanto, con el objetivo de enfatizar la importancia de la exclusión de otras entidades durante el estudio de un paciente con AIJ y asegurar un diagnóstico y tratamiento adecuado, presentamos el caso de una escolar de ocho años con AIJ de inicio sistémico como síndrome paraneoplásico de un astrocitoma difuso.

Reporte de Caso Clínico

Paciente mujer de 8 años, natural y procedente de Cañete-Lima. Sin antecedentes perinatales de importancia. Vacunas completas, no retraso del desarrollo psicomotor. No contacto para TBC ni gatos. A su madre le diagnosticaron artritis reumatoide a los 30 años, controlada con antiinflamatorios no esteroideos. La escolar tiene el diagnóstico de AIJ de inicio sistémico (enfermedad de Still) hace 2 años, estudiado ambulatoriamente en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Caracterizado por adenopatías cervicales e inguinales bilaterales,

fiebre intermitente, astenia, fatiga, disminución de peso, con posterior aparición de oligoartralgias inflamatorias, hepatoesplenomegalia, cefalea leve, niega visión borrosa, no vómitos, no exantemas, no serositis. Además, presentó anemia leve, leucocitosis, no trombocitosis, velocidad de sedimentación globular (VSG) en 40mm/hora, proteínas C reactiva (PCR) en 7mg/dl, ferritina en 5000 ng/ml. Con perfil hepático, perfil lipídico, y perfil de coagulación sin alteraciones. Con factor reumatoide (FR), ANA, y ANCA negativo. Con hemocultivos, aglutinaciones, BK negativos, y PPD no reactivo. Serología para Virus de Epstein-Barr (VEB), TORCH, HEPATITIS, VIH y sífilis no reactivos. Con radiografía de tórax y ecocardiografía sin alteraciones. Recibiendo manejo con prednisona a 0,5mg/kg/día, metotrexato hasta 12mg/m²/semanal, ácido fólico, naproxeno, y pomadas analgésicas por aproximadamente 9 meses, con mejoría del cuadro febril, de adenopatías y control progresivo de artralgias.

La paciente presenta tres meses antes del ingreso asimetría facial central izquierda asociado con hemiparesia derecha, y dolor en codo y rodilla derecha a la movilización y en reposo, intermitente. Además, presenta cefalea leve inespecífica asociada con visión borrosa, no vómitos. Paciente es evaluado por consultorio externo de reumatología, quien decide hospitalizarlo para estudio, y empezar el retiro de corticoides, suspende metotrexato.

Al examen físico, despierta, orientada en tiempo, espacio y persona, escala de Glasgow 15/15, fuerza muscular disminuida (3/5) en hemicuerpo derecho, con posición antálgica, Babinski derecho, reflejos osteotendinosos 2/4, pupilas reactivas, isocóricas, parálisis facial izquierda central, no signos meníngeos ni de hipertensión endocraneana. No hepatoesplenomegalia, no adenopatías.

En los exámenes auxiliares se encontró:

hemograma, perfil hepático, perfil lipídico, electrolitos, glucosa, urea, creatinina, y perfil de coagulación en rangos normales. VSG en 20mm/hora, PCR negativa. Con C3 en 93 mg/dL y C4 en 12 mg/dL, ANCA negativo, ANA 1/80 (patrón nuclear moteado) y 1/160 (patrón nuclear homogéneo), anti-dsDNA negativo. Ig A, M y G en rangos normales. Con ferritina en 50 ng/ml y FR no reactivo. Radiografía de tórax sin alteraciones. Con electromiograma sin alteraciones. Ecografía multiesquelética: sinovitis proliferativa y exudativa activa moderada de la rodilla derecha, sinovitis proliferativa leve de rodilla izquierda. Se realiza evaluación oftálmica con fondo de ojo, se evidencia palidez de papilas bilateral, con OI: 20/400, OD: 20/50, concluye alteración de la vía óptica.

Se realiza la resonancia magnética cerebral evidenciándose lesión expansiva central que se extiende inferiormente hasta hipotálamo y quiasma óptico, y posterosuperior hasta mesencéfalo, tálamo, y hacia temporal izquierdo, de 6 cm x 4 cm. No realce significativo de contraste (Figura 1). Angio TEM sin alteraciones. Se decide realizar intervención quirúrgica y toma de biopsia. Evidenciando tumoración del quiasma óptico izquierdo y ensanchamiento del nervio óptico. Infiltración del hipotálamo y valle silviano. Se procede a una resección mínima de tumoración de quiasma óptico. La anatomía patológica, con apoyo de la inmunohistoquímica, concluye que corresponde a un astrocitoma difuso (grado II OMS) (Figura 2).

La paciente inició quimioterapia de inducción, 13 sesiones (Vincristina, Carboplatino), sin complicaciones. Mejoría de artralgias y ligera mejoría de la hemiparesia derecha y de la asimetría facial. Fue dada de alta, y recibió control por consultorio externo. Aún recibe quimioterapia. No ha vuelto a presentar artralgias, y persiste con ligero compromiso motor del hemicuerpo derecho.

Discusión

En este reporte presentamos el caso de una niña de 8 años con AIJ de inicio sistémico como expresión de un síndrome paraneoplásico de un astrocitoma difuso, siendo diagnosticado de forma tardía. El cuadro clínico de AIJ desaparece post tratamiento de la enfermedad neoplásica; sin embargo, la paciente queda con una secuela neurológica secundaria al astrocitoma. Este caso destaca la importancia de excluir otras enfermedades en el diagnóstico de AIJ para asegurar un tratamiento oportuno y pronóstico adecuado.

La conexión entre los síndromes reumáticos y una neoplasia maligna es complicada. La autoinmunidad, las respuestas inmunitarias anormales y el uso de medicamentos inmunomoduladores incrementan el riesgo de desarrollar una neoplasia. Lamentablemente, debido a factores similares, la presencia de una neoplasia maligna subyacente puede provocar la aparición de características propias de una enfermedad reumática⁹. El reconocer las manifestaciones reumáticas de un tumor oculto es un difícil reto diagnóstico y terapéutico.

Existen reportes de casos de AIJ de inicio sistémico como síndrome paraneoplásicos de tumores sólidos y hematológicos, tanto en pacientes pediátricos como en adultos. La variedad de tumor es amplia: carcinomas de células renales, cáncer de mama, de pulmón, de tiroides, de esófago, entre otros¹⁰⁻¹³. Sin embargo, no se ha reportado casos asociados a tumores cerebrales, tipo astrocitoma difuso. El mecanismo es desconocido, probablemente tiene que ver la IL-6 como principal mediador¹⁰. Probablemente exista un subdiagnóstico y subregistro de estos casos.

Existen características a considerar en los síndromes paraneoplásicos reumatológicos: antecedentes personales de una neoplasia

previa, exposición a carcinógenos, antecedentes familiares de cáncer con debut tardío (mayor de 50 años), síntomas generales como fiebre, astenia y anorexia, relación temporal entre el comienzo del síndrome y la detección de la neoplasia no mayor de dos años, ausencia de metástasis musculoesqueléticas, factor reumatoide negativo, cultivo de líquido sinovial estéril y ausencia de cristales en líquido sinovial, respuesta pobre a tratamiento convencional, mejoría o desaparición del síndrome tras tratar la neoplasia, y reaparición del mismo con la recurrencia tumoral¹¹⁻¹⁴. Nuestro paciente tuvo síntomas tipo fiebre, astenia, fatiga. El tiempo entre el debut de la AIJ y los primeros síntomas del astrocitoma difuso fue de 2 años aproximadamente. Tuvo factor reumatoide negativo. No hubo metástasis musculoesqueléticas. No tuvo mejoría de la artritis con uso de corticoides, metotrexate y naproxeno. Y presentó remisión total luego de la resección mínima del tumor y la quimioterapia.

En pediatría, los síndromes paraneoplásicos reumatológicos son raros, y aún más raros cuando están asociados a astrocitomas difusos; ya que no hay reportes de casos. Estos síndromes surgen en el contexto de una neoplasia y suelen no responder bien al tratamiento convencional^{15,16}. En el caso clínico mencionado, la mejoría solo se observó cuando se trató la neoplasia subyacente, sugiriendo que se trataba de un síndrome paraneoplásico reumatológico relacionado con un astrocitoma difuso.

En conclusión, presentamos el caso de una niña de ocho años con artritis AIJ de inicio sistémico como manifestación de un síndrome paraneoplásico asociado a un astrocitoma difuso. Este es el primer caso reportado en nuestra región y, según la revisión bibliográfica realizada, probablemente es uno de los pocos casos reportados que se establece esta asociación con un astrocitoma difuso. Es

fundamental destacar la importancia de descartar otras posibles causas durante la evaluación de la AIJ, con el objetivo de proporcionar un tratamiento temprano y mejorar su pronóstico.

Aspectos éticos: Cuenta con certificado de calificación ética del Comité de Ética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

Especificaciones de las contribuciones de cada autor: Concepción/diseño del trabajo: Asparrin RD, Alvarado-Gamarra G y Diaz SR. Recolección de datos/información, análisis/ : Salas OM y Asparrin RD. Discusión de los hallazgos, revisión bibliográfica, preparación del manuscrito: Todos los autores. Revisión de la versión final: Todos los autores.

Referencias

1. Espinosa M, Gottlieb BS. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rev.* 2012 ;33(7):303-13. DOI: 10.1542/pir.33-7-303
2. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):15-25. DOI: 10.1002/art.23177
3. Yamashita E, Terreri MT, Hilário MO, Len CA. Prevalence of juvenile idiopathic arthritis in children aged 6 to 12 years in Embu das Artes, state of Sao Paulo, Brazil. *Rev Bras Reumatol.* 2013;53(6):542-5. DOI: 10.1016/j.rbr.2013.04.005
4. De Firestein GS, Budd RC, Harris ED Jr y cols., editores: Kelley, s textbook of rheumatology, 8,a ed., Filadelfia, 2009, Saunders/Elsevier. <https://tienda.elsevierhealth.com/firestein-y-kelley-tratado-de-reumatologia-9788413822631.html>
5. Pediatric Astrocytoma: Practice Essentials, Background, Pathophysiology [Internet]. [citado 18 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://>

emedicine.medscape.com/article/985927-overview

6. Childhood Astrocytomas and Other Gliomas Treatment (PDQ®) - NCI [Internet]. 2009 [citado 18 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/types/brain/hp/child-astrocytoma-glioma-treatment-pdq>

7. Gerges N, Fontebasso AM, Albrecht S, Faury D, Jabado N. Pediatric high-grade astrocytomas: a distinct neuro-oncological paradigm. *Genome Medicine*. 30 de julio de 2013;5(7):66 DOI: <https://doi.org/10.1186/gm470>.

8. Síndromes paraneoplásicos. Grupo Español de Tumores Huérfanos e Infrecuentes (GETHI). 2016. España.

<https://www.gethi.org/modulgex/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/>

[72/051118_020007_5796631613.pdf](https://www.gethi.org/modulgex/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/72/051118_020007_5796631613.pdf)

9. Charkravarty EF. Musculoskeletal syndromes in Malignancy. Kelley WN, Harris Ed, Ruddy S and Sledge CK (eds.) *En Textbook of Rheumatology (9 ed.)* W.B. Elsevier Saunders Philadelphia. 2013;1934-50.

https://journals.lww.com/corheumatology/abstract/2003/01000/rheumatic_syndromes_associated_with_malignancy.7.aspx

10. Sarma PK1, Aggarwal A, Misra R, Chauhan A, Agarwal V. Renal cell carcinoma and systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Indian J Med Sci*. 2011;65(3):107-11. DOI: 10.4103/0019-5359.104784

11. Yilmaz S, Karakas A, Cinar M, Coskun O, Simsek I, Erden H, Eyigun CP, Pay S. Adult onset Still's disease as a paraneoplastic syndrome: A case report and review of the literature. *Bull Hosp Jt Dis*. 2013;71(2):156-60. PMID: 24032618

12. Neishi J, Tsukada Y, Maehara T, et al. Adult Still's disease as a paraneoplastic manifestation of breast cancer. *Scand J Rheumatol*. 2000;29(5):328-30. DOI: <https://doi.org/10.1080/030097400447741>

13. Wu N, Li Q, Gu CX, et al. Paraneoplastic syndrome mimicking adult-onset Still's disease caused by advanced lung cancer: a case report. *BMC Cancer*. 2011;16(11):487. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-487>

14. Geurts DE, van der Velden WJ, Hebeda KM, Raemaekers JM. Richter's syndrome developing in a patient with adult onset Still's disease. *Ann Hematol*. 2009;88(1):81-4. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00277-008-0526-4>

15. Ma GM, Chow JS, Taylor GA. Review of paraneoplastic syndromes in children. *Pediatr Radiol*. abril de 2019;49(4):534-50. <https://doi.org/10.1007/s00247-019-04371-1>

16. de Graaf JH, Tamminga RYJ, Kamps WA. Paraneoplastic manifestations in children. *Eur J Pediatr*. 1 de noviembre de 1994;153(11):784-91. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01972883>

17. de Graaf JH, Tamminga RYJ, Kamps WA. Paraneoplastic manifestations in children. *Eur J Pediatr*. 1 de noviembre de 1994;153(11):784-91. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01972883>

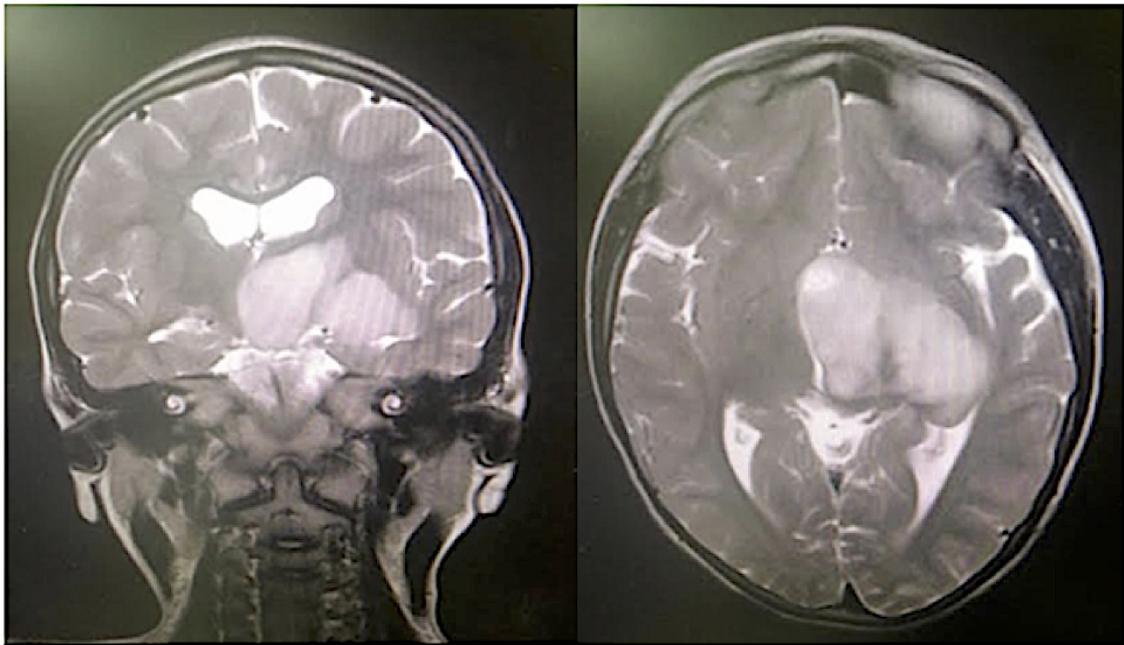


Figura 1: Resonancia magnética de un paciente con artritis idiopática juvenil de inicio de sistémico como síndrome paraneoplásico de un astrocitoma difuso.

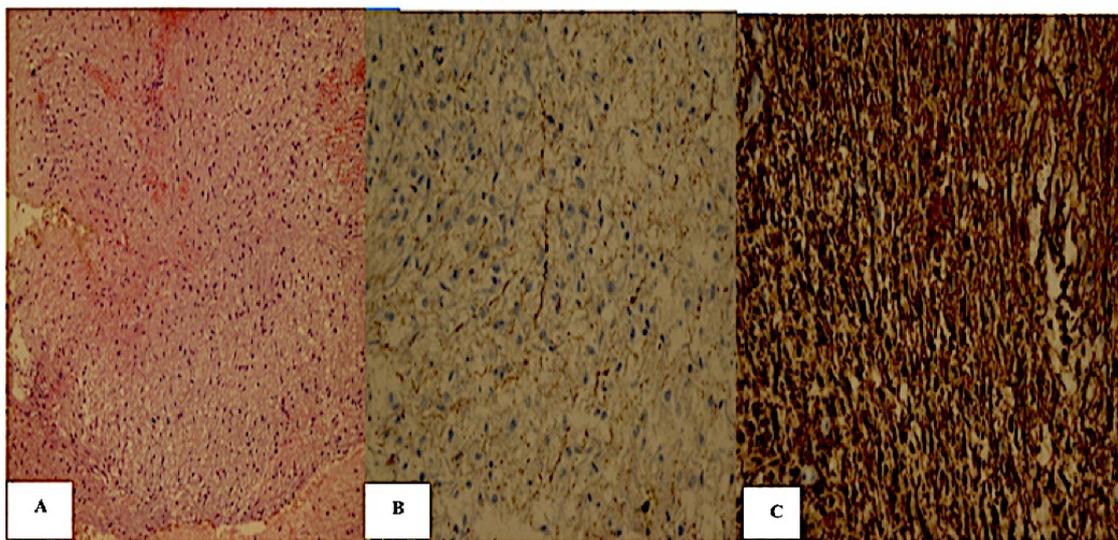


Figura 2: A. Hematoxilina-eosina. B. Neurofilamento. C. Proteína gliofibrilar ácida. Estudio anatomopatológico de un paciente con artritis idiopática juvenil de inicio de sistémico como síndrome paraneoplásico de un astrocitoma difuso