Maski kliniczne chorób rozrostowych układu krwiotwórczego u dzieci — prezentacja przypadków

**Maciej Niedźwiecki,
Anna Płoszyńska,
Lucyna Maciejka-Kapuścińska,
Anna Balcerska**

Klinika Pediatrii, Hematologii,
Onkologii i Endokrynologii ACK/AMG

STRESZCZENIE

Choroby rozrostowe układu krwiotwórczego znajdują się na pierwszym miejscu pod względem częstości występowania w populacji dzieci do 18. roku życia. Czynnikiem rokowniczym, który bardzo często decyduje o wyleczeniu dziecka z choroby nowotworowej jest czas postawienia diagnozy oraz związany z tym stopień zaawansowania klinicznego schorzenia w momencie rozpoczęcia leczenia. Wczesne rozpoznanie białaczki czy chłoniaka złośliwego u dzieci w zasadzie warunkuje dobre rokowanie. Nie zawsze postawienie diagnozy jest sprawą łatwą, bowiem schorzenia te mogą występować pod postacią tzw. masek nowotworowych. Typowy obraz kliniczny choroby rozrostowej układu krwiotwórczego pod postacią: bladości powłok skórnych i błon śluzowych, osłabienia, stanów gorączkowych, siniaków, krwawień z błon śluzowych, bólów kości, stawów oraz brzucha lub powiększenia obwodowych węzłów chłonnych, może imitować inne schorzenie występujące w populacji dziecięcej. Na podstawie przeprowadzonej wnikliwej analizy 9 przypadków klinicznych wyróżniono m.in. 4 następujące maski choroby nowotworowej: aplastyczną, reumatyczną, małopłytkową i infekcyjną. Występująca u chorego dziecka znaczna pancytopenia obwodowa może sugerować ciężką aplazję szpiku kostnego i imitować maskę aplastyczną choroby. Nasilone dolegliwości bólowe w zakresie układu kostno-stawowego występujące u 35-40% dzieci chorujących na ostre białaczki nierzadko skłaniają do rozpoznania chorób układowych, m.in. młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów i traktowane są jako maska reumatyczna. Niezbędnym badaniem jakie należy wykonać w przypadku podejrzenia zapalnej choroby tkanki łącznej przed włączeniem leczenia za pomocą steroidoterapii jest badanie szpiku kostnego. Również izolowane obniżenie liczby płytek krwi utrzymujące się nieraz przez długi czas i rozpoznawane jako trudna do leczenia i nawracająca małopłytkowość samoistna może być wstępem do rozwinięcia się choroby mielo- lub limfoproliferacyjnej (maska małopłytkowa). Dopiero biopsja aspiracyjna szpiku kostnego pozwala odróżnić tę chorobę od nowotworowej. Powiększenie węzłów chłonnych, będące najczęstszym ob-

Adres do korespondencji:
dr n. med. Maciej Niedźwiecki
Klinika Pediatrii, Hematologii,
Onkologii i Endokrynologii
Akademii Medycznej
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk

Copyright © 2009 Via Medica
ISSN 1897–3590

jawem chłoniaka złośliwego lub ostrej białaczki, o ile współistnieje z gorączką, może być mylnie rozpoznane jako infekcyjne zapalenie węzłów chłonnych. Takie schorzenia jak choroby odzwierzęce (jersinioza, bruceloza lub toksoplazmoza), wirusowe (zakażenie wirusem Epsteina-Barr, CMV lub parwowirusem B19) czy atypowe zakażenia bakteryjne (Chlamydia trachomatis, Mycoplasma pneumoniae) nierzadko stanowią maskę infekcyjną choroby nowotworowej. Na podstawie przeprowadzonej analizy 9 przypadków klinicznych u dzieci z ostatecznym rozpoznaniem choroby rozrostowej układu krwiotwórczego stwierdzono opóźnienie diagnozy w okresie średnio od 2 tygodni do 6 miesięcy przez błędną interpretację wstępnej symptomatologii klinicznej. Zastosowane u dzieci leczenie przeciwzapalne, antybiotykoterapia i/lub steroidoterapia doprowadziły jedynie do krótkotrwałej poprawy w ich stanie ogólnym. Na pewno wykonanie podstawowych badań, jakim są morfologia i rozmaz krwi obwodowej, czy pobranie węzła chłonnego zmienionego chorobowo do oceny histopatologicznej oraz śledzenie dynamizmu zmian przebiegu choroby pomogłoby w rewizji pierwotnego rozpoznania i szybszej diagnozie.

Forum Medycyny Rodzinnej 2009, tom 3, nr 2, 143–153

słowa kluczowe: choroby rozrostowe układu krwiotwórczego, dzieci, trudności diagnostyczne, maski kliniczne

Choroby rozrostowe układu krwiotwórczego należą do najczęściej występujących nowotworów wieku dziecięcego o stosunkowo dobrym rokowaniu [5, 11]. Stanowią one około 50% wszystkich przypadków wśród dzieci i młodzieży do 18. rż. Rokowanie w przypadku zachorowania na ostrą białaczkę lub chłoniaka złośliwego jest uzależnione od współistnienia korzystnych bądź niekorzystnych czynników rokowniczych, takich jak fenotyp komórki nowotworowej, jej cechy immunologiczne i cytogenetyczne oraz związana z tym indywidualna dla każdego dziecka wrażliwość na zastosowaną chemio- i radioterapię [2, 4, 7]. Niezależnie od ogólnie przyjętej wartości klinicznej poszczególnych czynników rokowniczych, a także w miarę poznawania coraz to nowych cech biologicznych komórek nowotworowych, znaczenie jednego pozostaje niezmienione od wielu lat. **Czynnikiem rokowniczym, który bardzo często decyduje o wyleczeniu dziecka z choroby nowotworowej jest czas postawienia diagnozy oraz związany z tym stopień zaawansowania schorzenia w momencie rozpoczęcia leczenia** [8, 12].

Wczesne wykrycie białaczki lub chłoniaka złośliwego, kiedy stopień zaawansowania choroby jest niewielki, stwarza możliwość kwalifikacji chorego do niskiej grupy ryzyka i w konsekwencji zastosowania u niego znacznie mniej intensywnej chemio- i radioterapii [3, 6, 11]. Takie postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne prowadzi do ograniczenia ciężkich powikłań leczenia i poprawy ostatecznego efektu terapeutycznego [3, 6].

W związku z powyższym największy nacisk należy położyć na wczesne rozpoznanie choroby i wczesne włączenie właściwego protokołu terapeutycznego, ponieważ stwarza to choremu największą szansę wyleczenia [8, 10].

Wykonanie najprostszego i taniego badania — morfologii krwi obwodowej z rozmazem — może przyspieszyć i ułatwić postawienie prawidłowej diagnozy

OBJAWY KLINICZNE CHORÓB ROZROSTOWYCH

Kiedy ostra białaczka manifestuje się u dziecka charakterystycznymi dla tego typu schorzenia objawami postawienie wstępnego rozpoznania i skierowanie do właściwe-

Tabela 1
Objawy w ostrych białaczkach

- postępująca bladość, apatia, osłabienie
- stany gorączkowe
- skłonność do tworzenia się siniaków
- niewielkie krwawienia z błon śluzowych jamy ustnej i nosa
- **bóle kości i stawów**, bóle brzucha
- powiększenie węzłów chłonnych obwodowych

go ośrodka leczącego nie jest trudne. Szczegółowa analiza najczęstszych objawów przedmiotowych i podmiotowych pozwoliła na usystematyzowanie ich względem częstości występowania (tab. 1) [11].

Choroba rozrostowa układu krwiotwórczego zwykle rozpoczyna się w sposób ostry: z gorączką, objawami niedokrwistości i małopłytkowości. Początek może być również przewlekły i podstępny, co utrudnia rozpoznanie i opóźnia włączenie właściwej terapii. Zwykle na tym etapie rozwoju choroby w morfologii krwi obwodowej występują charakterystyczne zmiany patologiczne pod postacią obniżenia stężenia hemoglobiny i płytek, a także nieprawidłowości w układzie białokrwinkowym [16]. Wykonanie najprostszego i taniego badania — morfologii krwi obwodowej z rozmazem — może przyspieszyć i ułatwić postawienie prawidłowej diagnozy. Pozwoli to na natychmiastowe skierowanie dziecka do ośrodka referencyjnego i zwiększenie jego szans na wyleczenie z choroby nowotworowej.

Niniejsza praca przedstawia opis kilku przypadków dzieci, u których opóźnione rozpoznanie spowodowane było nietypowymi wstępnymi objawami choroby.

MASKI KLINICZNE CHORÓB ROZROSTOWYCH UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO

Poniżej opisano historię 9 pacjentów, u których wstępne objawy kliniczne białaczki były nietypowe i stanowiły maski innych schorzeń występujących u dzieci określanych jako „maska" infekcyjna, reumatoidalna, aplastyczna i małopłytkowa.

Maska aplastyczna

Wśród dzieci chorujących na ostre białaczki można wyodrębnić podgrupę pacjentów, u których schorzenie rozpoczyna się pancytopenią obwodową oraz objawami infekcji (wysoka temperatura, podwyższone parametry stanu zapalnego oraz objawy infekcji górnych lub dolnych dróg oddechowych). Wymienione objawy są charakterystyczne zarówno dla schorzeń rozrostowych, jak i dla dziecka cierpiącego na ciężką anemię aplastyczną (AA, *anaemia aplastica*) [14, 15]. U takiego pacjenta w początkowym okresie choroby objawy przedmiotowe i podmiotowe mogą nie wskazywać na rozrost nowotworowy w szpiku kostnym. Dodatkowym czynnikiem, który może zmylić nawet doświadczonego klinicystę, są towarzyszące infekcje wirusowe, bakteryjne i pierwotniakowe we wstępnym okresie choroby.

Występująca u chorego znaczna pancytopenia obwodowa może sugerować ciężką aplazję szpiku kostnego.

Cechami różnicującymi w takich przypadkach mogą być towarzyszące pancytopenii hepatosplenomegalia, limfadenopatia lub bóle kostno-stawowe stwierdzane w białaczce ostrej, a nieobserwowane w aplazji szpiku kostnego [18, 19]. Niemniej niekiedy we wczesnym okresie choroby pancytopenia może być jedynym objawem choroby i wtedy rozróżnienie tych dwóch jednostek — do chwili pojawienia się innych objawów klinicznych lub wyników laboratoryjnych — może być trudne. Badaniem potwierdzającym rozpoznanie AA lub białaczki jest badanie histopatologiczne pobranego trepanobioptatu szpiku kostnego.

Przypadek 1.

Rozpoznanie wstępne: odczyn aplastyczny najprawdopodobniej po zakażeniu wirusowym.

Występująca u chorego znaczna pancytopenia obwodowa może sugerować ciężką aplazję szpiku kostnego

Do Kliniki Hematologii Dziecięcej ACK/AMG została przyjęta 5-letnia dziewczynka z powodu podwyższonej temperatury ciała sięgającej 39–40°C oraz często powtarzających się w ciągu ostatnich kilku tygodni infekcji górnych dróg oddechowych wymagających antybiotykoterapii. W badaniach dodatkowych wykonanych przez lekarza pierwszego kontaktu stwierdzono obniżenie stężenia hemoglobiny (Hg — 7,5 g%) oraz liczby leukocytów (WBC — 2,12 tys.). W rozmazie krwi obwodowej zwracała uwagę znaczna granulocytopenia (0,12 tys.) oraz obecność pojedynczych komórek opisywanych jako atypowe we krwi obwodowej. Dziecko skierowano do Kliniki Hematologii Dziecięcej z podejrzeniem choroby rozrostowej układu krwiotwórczego i rozpoczęto diagnostykę. Włączono również leczenie przeciwzapalne oraz intensywną antybiotykoterapię.

Pierwsza ocena morfologiczna szpiku kostnego wykazała znaczną aplazję szpiku kostnego. Rozmaz krwi obwodowej również nie wykazał obecności komórek blastycznych w analizowanym materiale. Wobec ustąpienia cech aplazji oraz pozytywnej odpowiedzi na leczenie przeciwzapalne (antybiotykoterapię) pozostawiono dziecko pod opieką ambulatoryjną poradni hematologicznej.

Kolejną kontrolną biopsję szpiku kostnego wykonano po 2 tygodniach i stwierdzono utrzymywanie się prawidłowego obrazu morfologicznego szpiku oraz krwi obwodowej. Za przyczynę zmian aplastycznych wykrytych w poprzednim badaniu uznano tło infekcyjne. Nawrót septycznych gorączek stał się powodem ponownej hospitalizacji dziecka w klinice po 6 tygodniach pobytu w domu.

Badanie morfologiczne krwi obwodowej ponownie wykazało anemizację i leukopenię (Hb — 7,95 g%, WBC — 1,97/mm^3, płytki krwi [Plt] — 103 000/mm^3). Dziecko skarżyło się na osłabienie, gorsze samopoczucie, bóle kostne oraz senność, co skłoniło lekarzy do kolejnej, trzeciej biopsji szpiku kostnego, która wykazała obraz typowy dla ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL, *acute lymphoblystic leukemia*). Wstępne objawy hematologiczno-kliniczne przed ustaleniem ostatecznego rozpoznania trwały 6 tygodni.

Na podstawie badań morfologicznego, immunologicznego, cytochemicznego oraz genetycznego szpiku kostnego u dziecka rozpoznano ALL typu *common* z obecnością chromosomu Filadelfia w komórkach białaczkowych. Nie stwierdzono zajęcia centralnego układu nerwowego oraz innych narządów przez komórki nowotworowe. W związku z powyższym dziecko zostało zakwalifikowane do grupy wysokiego ryzyka oraz rozpoczęto leczenie chemioterapeutyczne według Protokołu ALLIC 2002.

Niezbędnym badaniem, jakie należy wykonać w przypadku podejrzenia zapalnej choroby tkanki łącznej przed włączaniem leczenia za pomocą steroidoterapii, jest badanie szpiku kostnego

Maska reumatyczna

Kolejną grupą dzieci z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego sprawiającymi duże problemy diagnostyczne na wstępie leczenia są pacjenci z dolegliwościami kostno-stawowymi [22, 23]. Dolegliwości te obserwuje się aż u 35–40 % dzieci chorujących na ostre białaczki [27, 28]. We wczesnym okresie chorób nowotworowych i kolagenoz występują bardzo podobne dolegliwości pod postacią bólów i obrzęków stawów, stanów gorączkowych, bólów mięśni i przelotnych wysypek. W części przypadków silne dolegliwości kostno-stawowe utrudniają samodzielne chodzenie i są przyczyną skierowania do leczenia ortopedycznego, z unieruchomieniem bolącej kończyny włącznie.

Przyczyną tak silnych dolegliwości są bóle okostnej i nadłamania kostne, będące wynikiem nacieczenia kości lub rozdęcia jamy szpikowej przez komórki białaczkowe [29]. W tym okresie w badaniu obrazowym radiologicznym najczęściej stwierdza się:

— poprzeczne, przynasadowe prążki przejaśnienia,
— ogniska osteolityczne obejmujące jamę szpikową i korę,
— poprzeczne przynasadowe linie zagęszczenia (linie zahamowania wzrostu),

— podokostnowe nowotworzenie kości.

Niezbędnym badaniem, jakie należy wykonać w przypadku podejrzenia zapalnej choroby tkanki łącznej przed włączaniem leczenia za pomocą steroidoterapii, jest badanie szpiku kostnego [25]. Włączenie steroidoterapii w przypadku błędnego rozpoznania młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów podczas gdy dziecko choruje na ostrą białaczkę, powoduje chwilowe ustąpienie objawów i remisję choroby w obu przypadkach.

Niestety, w przypadku ALL remisja jest krótkotrwała i zwykle w ciągu kilku tygodni do kilku miesięcy dochodzi do wznowy i gwałtownej progresji choroby rozrostowej. W większości przypadków wznowa bądź progresja choroby charakteryzuje się znaczną opornością na stosowaną chemioterapię, co niewątpliwie zmniejsza szanse na trwałe wyleczenie z choroby rozrostowej.

Przypadek 2.

Rozpoznanie wstępne: młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (prezentacja 4 pacjentów)

Do Kliniki Onkologii i Hematologii Dziecięcej ze Szpitala Reumatologicznego został przyjęty 8-letni chłopiec. Przyczyną hospitalizacji były trwające od kilku miesięcy „wędrujące" dolegliwości bólowe kończyn dolnych i górnych, okresowo uniemożliwiające samodzielne poruszanie się. U dziecka obserwowano w tym okresie postępujące osłabienie, nawracające gorączki, spadek masy ciała, bladość powłok skórnych oraz bóle nasady paliczków palców dłoni i stóp.

Dziecko przez kilka miesięcy przed hospitalizacją było leczone niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi z powodu bardzo silnych dolegliwości bólowych i wysuniętego przez lekarza POZ podejrzenia choroby reumatycznej. W tym okresie matka wraz z dzieckiem kilkukrotnie zgłaszała się do szpitala rejonowego, skarżąc się na brak poprawy stanu klinicznego u chłopca, a wręcz narastanie dolegliwości kostno-stawowych. Po kilku miesiącach trwania dolegliwości wobec gwałtownego pogorszenia stanu ogólnego (chłopiec w tym okresie przestał samodzielnie chodzić!) i na wyraźne żądanie matki został skierowany do szpitala reumatologicznego.

W badaniu przedmiotowym w chwili przyjęcia do szpitala stwierdzono uogólnione powiększenie węzłów chłonnych (do 0,5–1,0 cm) oraz splenomegalię (+ 2 cm). Badania laboratoryjne wykazały obniżenie stężenia hemoglobiny (Hg — 8,2 g%), płytek krwi (Płt — 118 tys./mm^3) oraz prawidłową liczbę białych krwinek (WBC — 8,24 tys./mm^3). Szczegółowa analiza rozmazu krwi wykazała obecność 60% komórek blastycznych, co wskazywało na nowotworową etiologię obserwowanych dolegliwości. Dodatkowymi parametrami, które potwierdzały etiologię rozrostową dolegliwości, były podwyższone stężenia kwasu moczowego i dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*). Na podstawie badań cytomorfologicznych, cytochemicznych, cytogenetycznych i immunofenotypizacji szpiku kostnego rozpoznano ALL typu *common*.

Analizując ten przypadek, można stwierdzić, że popełniono przynajmniej jeden błąd — należało skierować dziecko na szczegółowe badania już w chwili pojawienia się dolegliwości kostno-stawowych lub w chwili ich narastania. Całość obrazu chorobowego wskazywała na tło nowotworowe obserwowanych zmian, mimo że pewne elementy wywiadu sugerowały młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów. Czujność onkologiczna wymagała wykonania najprostszego, taniego badania — morfologii krwi obwodowej z rozmazem. Niewątpliwie ułatwiłoby ono podjęcie decyzji o natychmiastowym skierowaniu dziecka do szpitala.

Przypadek 3.

Rozpoznanie wstępne: młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów

Chłopiec w wieku 14 lat przyjęty ze Szpitala Reumatologicznego, gdzie był hospita-

lizowany z powodu silnych bólów kręgosłupa szyjnego, bólów głowy, bólu i obrzęku lewego nadgarstka i lewego łokcia oraz gorączki. W badaniu przedmiotowym w chwili przyjęcia stwierdzono obrzęk i ograniczenie ruchomości lewego stawu nadgarstkowego, obrzęk i przykurcz w obrębie lewego stawu łokciowego, bladość powłok skórnych, zaczerwienione gardło oraz powiększenie węzłów chłonnych podżuchwowych. Dodatkowo w badaniu USG stwierdzono obecność wysięku w stawach, co błędnie skierowało diagnostykę na niewłaściwe tory. W związku z powyższymi objawami przeprowadzono diagnostykę w kierunku młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i podjęto leczenie zgodne ze wstępnym rozpoznaniem. Ponieważ u pacjenta nie następowała poprawa kliniczna, wykonano kolejne badania, które wykazały odchylenia w obrazie morfologicznym krwi obwodowej: znaczną anemizację (Hb — 8,0 g%), obniżenie liczby płytek krwi (Płt — 81 000/mm^3) oraz podwyższenie liczby białych krwinek (WBC — 22 tys./mm^3).

Podwyższone miano d-dimerów, LDH oraz kwasu moczowego stały się powodem skierowania na Oddział Hematologii Dziecięcej.

Ostatecznie na podstawie badań cytomorfologicznych, cytochemicznych, cytogenetycznych i immunofenotypizacji szpiku kostnego u chłopca rozpoznano ostrą białaczkę mieloblastyczną typu M-5— ANLL-M5 (*acute non-lymphoblastic leukemia-M5*). Wywiad chorobowy u pacjenta do momentu ustalenia właściwego rozpoznania wynosił 5 tygodni.

Przypadek 4.

Rozpoznanie wstępne: uraz nadgarstka lub młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów

Do Kliniki Hematologii Dziecięcej została przyjęta 5-letnia dziewczynka z powodu trwających od dwóch tygodni bólów stawów, szybkiej męczliwości, wylewów podskórnych oraz postępującej bladości powłok skórnych. Gwałtowne pogorszenie stanu ogólnego oraz nasilenie dolegliwości bólowych nastąpiło 7 dni przed hospitalizacją. Narastające ból i obrzęk prawego nadgarstka zmusiły rodziców dziewczynki do szukania pomocy u lekarza POZ, który skierował dziecko do specjalisty ortopedii. Konsultujący dziecko ortopeda unieruchomił bolącą kończynę. Wobec narastającego w dalszym ciągu osłabienia i złego samopoczucia wykonano badanie laboratoryjne krwi obwodowej, które ujawniło obniżone stężenie hemoglobiny (Hb — 7,0 g%), obniżoną liczbę płytek krwi (Plt — 21 000/mm^3) oraz podwyższoną liczbę leukocytów ze znacznym odsetkiem komórek blastycznych (WBC — 33 700/mm^3 — 90% blastów). Stało się to powodem do szukania specjalistycznej pomocy w klinice. Ostatecznie na podstawie badań cytomorfologicznych, cytochemicznych, cytogenetycznych i immunofenotypizacji szpiku kostnego rozpoznano ALL typu *common*.

Przypadek 5.

Rozpoznanie wstępne: młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów

Do Kliniki Hematologii Dziecięcej po 4-miesięcznym okresie trwania dolegliwości został przyjęty 4-letni chłopiec. Pierwsze objawy — obustronne bóle kończyn dolnych w okolicy stawów biodrowych i kolanowych — pojawiły się w czerwcu ubiegłego roku. Chory hospitalizowany był z tego powodu w szpitalu powiatowym, gdzie rozpoznano chorobę reumatyczną pod postacią *poliarthritis* i *myocarditis* oraz lewostronne zapalenie płuc i niedokrwistość normobarwliwą. Włączono antybiotykoterapię oraz steroidy w dawce 2 mg/kg, uzyskując poprawę stanu dziecka i ustąpienie objawów klinicznych. Stopniowo wycofano się z podawania steroidów, jednak po 5 tygodniach powróciły dolegliwości stawowe interpretowane jako zaostrzenie choroby reumatycznej. Ponownie włączono steroidoterapię w dawce 2 mg/kg

i skierowano chłopca na dalsze leczenie do Szpitala Reumatologicznego, gdzie rozpoznano młodzieńcze przewlekłe zapalenie stawów — postać skąpostawową. W wykonanym w tym czasie badaniu USG jamy brzusznej stwierdzono już powiększenie wątroby do 2,5 cm poniżej łuku żebrowego i hiperechogenne odbicia o średnicy około 9 mm w dolnym biegunie nerki prawej. Zwracało również uwagę utrzymywanie się podwyższonego OB. Mimo obecności niepokojących objawów włączono kolejny raz leczenie steroidami, ponownie uzyskując poprawę stanu klinicznego chorego oraz ustąpienie objawów stawowych. Po około 2 tygodniach po raz kolejny wystąpiły dolegliwości bólowe w obrębie kończyn dolnych oraz bóle brzucha i stany gorączkowe. W badaniach laboratoryjnych w tym okresie stwierdzano także znacznego stopnia anemię (Hb — 9,9 g%), a w rozmazie szpiku kostnego znaczną przewagę limfocytów. Podwyższone były również wskaźniki stanu zapalnego: OB — 100 mm/godz. Mimo steroidoterapii u chorego nie uzyskano poprawy klinicznej, poproszono więc o konsultację hematologiczną, a następnie przekazano chorego do kliniki. Przy przyjęciu stan ogólny dziecka oceniono jako wyrównany, w badaniu przedmiotowym nie stwierdzono powiększenia węzłów chłonnych, wątroba i śledziona były niepowiększone. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono niedokrwistość 10,9, leukocytozę — 6,17, zaś w rozmazie krwi obwodowej 14% komórek blastycznych, OB było podwyższone — 110, białko C-reaktywne (CRP) — 123, LDH — 2160 j./l. Na podstawie wykonanej biopsji szpiku kostnego rozpoznano ostrą białaczkę limfoblastyczną L2 typu *common*.

Konsekwencją zarówno tak późnego rozpoznania, jak i długotrwałej steroidoterapii była konieczność zakwalifikowania chorego do grupy wysokiego ryzyka i zastosowania znacznie bardziej intensywnej chemioterapii, narażenie go na związane z nią poważniejsze powikłania oraz pogorszenie efektu terapeutycznego.

Maska małopłytkowa

Również izolowane obniżenie liczby płytek, utrzymujące się nieraz przez długi okres, i rozpoznawane jako trudna do leczenia i nawracająca małopłytkowość samoistna może być wstępem do rozwinięcia się choroby mielo- lub limfoproliferacyjnej [25]. Dlatego też bardzo ważne jest, by przed rozpoczęciem leczenia steroidami wykonać u dziecka biopsję szpiku kostnego, aby upewnić się, czy u podłoża choroby nie leży ostra białaczka.

Przypadek 6.

Rozpoznanie wstępne: małopłytkowość samoistna

Do Kliniki Pediatrii na Oddział Hematologii 22.09.2006 roku został przyjęty 20-miesięczny chłopiec obciążony zespołem Downa z powodu pancytopenii obwodowej z jej objawami klinicznymi pod postacią bladości i nasilonej skazy krwotocznej w obrębie skóry i błon śluzowych oraz hepatosplenomegalii (wątroba +4 cm, śledziona +3,5 cm). Dziecko było już wcześniej dwukrotnie hospitalizowane w klinice z powodu jednego z wymienionych wyżej objawów, tj. skazy krwotocznej małopłytkowej. Pierwszy raz ostra małopłytkowość wystąpiła już w 5. dobie życia, przy poziomie płytek 75 tys., w przebiegu uogólnionej reakcji zapalnej i ustąpiła po opanowaniu infekcji. Drugi rzut choroby miał miejsce w 17. tygodniu życia dziecka, kiedy to objawy kliniczne choroby (siniaki i petocie na kończynach dolnych) wystąpiły przy poziomie płytek 35 tys. Pozostałe elementy morfotyczne krwi obwodowej nie odbiegały od normy. Stwierdzono wówczas dodatnie stężenie przeciwciał przeciwpłytkowych w surowicy krwi, a po kuracji Encortonem stężenie płytek krwi unormowało się. Przy kolejnej hospitalizacji we wrześniu 2006 roku w pierwszej kolejności myślano o trzecim rzucie choroby (poziom

Nawracająca małopłytkowość samoistna może być wstępem do rozwinięcia się choroby mielo- lub limfoproliferacyjnej

Powiększenie węzłów chłonnych będące najczęściej objawem chłoniaka złośliwego lub ostrej białaczki, o ile współistnieje z gorączką, może być mylnie rozpoznawane jako infekcyjne zapalenie węzłów chłonnych

płytek wynosił 12 tys.), ale niskie wartości Hb (6,7 g%), hiperleukocytoza (30 tys./mm^3), podwyższone wartości CRP (49 j.), OB (25/godz.), a szczególnie wysokie LDH (864 j.) i d-dimerów (3720 j.) wskazywały jednak na tło nowotworowe choroby.

Na podstawie badań cytomorfologicznego, cytoenzymatycznego i cytogenetycznego oraz immunofenotypizacji szpiku kostnego rozpoznano AML (M-2) i 29.09.06 roku podjęto leczenie według programu AML-BFM 2004 INTERIM ramieniem dla zespołu Downa.

Maska infekcyjna

Powiększenie węzłów chłonnych będące najczęściej objawem chłoniaka złośliwego lub ostrej białaczki, o ile współistnieje z gorączką, może być mylnie rozpoznawane jako infekcyjne zapalenie węzłów chłonnych. Wśród chorób, w przebiegu których występują powiększone węzły chłonne, wymienia się zakażenia odzwierzęce, takie jak uogólniona jersinioza, bruceloza czy toksoplazmoza. Spośród chorób wirusowych najwięcej problemów diagnostycznych sprawiają zakażenia wirusami Epstaina-Barr, cytomegalii oraz parwowirusem B19 [25].

Przypadek 7.

Rozpoznanie wstępne: infekcja wirusowa — parwowirus B19

W czerwcu 2006 roku do kliniki przyjęto 4,5-letniego chłopca celem diagnostyki dolegliwości stawowych i pojawiającej się gorączki. Choroba rozpoczęła się miesiąc wcześniej temperaturą do 39°C, wysypką na pośladkach i bólem prawego stawu biodrowego. Chłopiec był z tego powodu hospitalizowany w Szpitalu Rejonowym, gdzie rozpoznano alergiczne zapalenie skóry oraz odczynowe zapalenie stawu biodrowego prawego. Zastosowano niesteroidowe leki przeciwzapalne, a następnie steroidy, uzyskując krótkotrwałą poprawę stanu klinicznego chorego. Wysypka oraz dolegliwości stawowe ustąpiły i chłopiec został wypisany do domu. Objawy pojawiły się ponownie już po kilku dniach pod postacią nawrotu stanów gorączkowych oraz obrzęku i bolesności prawego stawu skokowego. Z tego powodu chłopiec został skierowany do kliniki celem dalszej diagnostyki. Przy przyjęciu stan ogólny chłopca był średnio ciężki, pacjent gorączkował, w badaniu przedmiotowym stwierdzano jedynie drobne węzły chłonne szyjne, pachowe i pachwinowe oraz niepowiększone narządy miąższowe jamy brzusznej. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono hiperleukocytozę (20–30 tys.), płytki krwi powyżej 700 tys. W wykonanej wtedy biopsji szpiku kostnego nie potwierdzono procesu rozrostowego. W trakcie pierwszych trzech tygodni hospitalizacji stwierdzono natomiast u chłopca zakażenie parwowirusem B19 leczone sandoglobuliną, a w badaniu rtg klatki piersiowej niewielką ilość płynu w obu jamach opłucnowych. Stan chłopca stopniowo się pogarszał, w 3. tygodniu hospitalizacji pojawiły się konglomerat węzłów chłonnych szyjnych po stronie lewej, hepatosplenomegalia, a także laboratoryjne wskaźniki choroby nowotworowej — podwyższone stężenie LDH i kwasu moczowego. W wykonanym badaniu histopatologicznym węzła chłonnego i trepanobioptacie szpiku kostnego stwierdzono komórki chłoniaka T-komórkowego.

Przypadek 8.

Rozpoznanie wstępne: infekcja bakteryjna — *Yersinia enterocolitica*

Do kliniki w listopadzie 1998 roku przyjęto 3-letnią dziewczynkę celem diagnostyki powiększonych węzłów chłonnych. Choroba rozpoczęła się 2 tygodnie wcześniej anginą, wysoką gorączką, następnie uogólnionym powiększeniem węzłów chłonnych szyjnych, podżuchwowych, pachowych i pachwinowych. Hospitalizowana była z tego powodu w Szpitalu Rejonowym, skąd skierowana została do kliniki z podejrzeniem choroby układowej. Przy przyjęciu stan dziecka był średnio ciężki, gorączka dochodziła do 39°C. W badaniu przedmiotowym stwierdzono pa-

kiet węzłów chłonnych szyjnych wielkości 3 × 3 cm obustronnie, znacznie mniejsze węzły chłonne pachowe i pachwinowe oraz hepatosplenomegalię. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono anemię (Hb — 8,2 g/dl), podwyższone OB — 150/godz., LDH — 1780 j./l, leukocytozę — 24 × 10^9 G/L, a w rozmazie krwi obwodowej przesunięcie w lewo do mielocytów. W RTG klatki piersiowej nie stwierdzono powiększenia węzłów chłonnych. Wykonano badania bakteriologiczne i wirusologiczne, włączono antybiotykoterapię oraz umówiono pobranie węzła chłonnego. Badania serologiczne wykazały wysokie miano przeciwciał w kierunku *Yersinia enterocolica*. Po 4 dniach leczenia węzły chłonne szyjne uległy zmniejszeniu o 50%, a w ciągu następnych kilku dni zmniejszyły się do 0,5 cm. Stan kliniczny dziewczynki poprawił się, przestała gorączkować, poprawiły się również parametry hematologiczne i stanu zapalnego: LDH — 591 j./l, OB — 35/godz., rozmaz prawidłowy. Z tego względu odstąpiono od pobrania węzła chłonnego i wypisano chorą do domu. Po 2 tygodniach w trakcie badania kontrolnego zaobserwowano ponowne powiększenie węzłów chłonnych podżuchwowych i szyjnych (największe: 4 × 3 cm). W wykonanym wtedy badaniu RTG klatki piersiowej stwierdzono poszerzenie cienia śródpiersia, a w tomografii komputerowej klatki piersiowej — guz śródpiersia wielkości 7 × 4 × 1,4 cm. W rozmazie krwi obwodowej znaleziono 27% komórek blastycznych, a w bioptacie szpiku kostnego 80% limfoblastów. Pobrano węzeł chłonny do badania histopatologicznego, które wykazało obecność komórek chłoniaka limfoblastycznego B-komórkowego.

Przypadek 9.

Rozpoznanie wstępne: infekcja bakteryjna — *Mycoplasma pneumonie* i *Chlamydia trachomatis*

W czerwcu 2008 roku przyjęto do kliniki 2-letnią dziewczynkę z powodu znacznego powiększenia węzłów chłonnych i pogorszenia stanu ogólnego. Pierwsze objawy wystąpiły w połowie marca 2008 roku w postaci uogólnionej wysypki, infekcji nosogardła i oskrzeli, septycznej gorączki, hepatomegalii oraz rozległych zmian zapalnych z nadkażeniem grzybiczym w okolicy krocza. Chora hospitalizowana była z tego powodu 6 tygodni w Szpitalu Rejonowym, gdzie rozpoznano zakażenie *Mycoplasma pneumonie* i *Chlamydia trachomatis*. Mimo włączenia antybiotykoterapii i uzyskania poprawy w zakresie zapalenia oskrzeli i zmian zapalnych okolicy krocza, stan ogólny chorej pogarszał się systematycznie, utrzymywały się hepatomegalia oraz znaczne powiększenie węzłów chłonnych szyjnych. Dziewczynka została przekazana do kliniki celem dalszej diagnozy. Stan dziecka przy przyjęciu oceniono jako ciężki, dziewczynka była cierpiąca i apatyczna. W badaniu przedmiotowym stwierdzono powiększone węzły chłonne o patologicznej lokalizacji (węzły chłonne potyliczne, karkowe, okolicy zausznej, węzły chłonne na ścianie klatki piersiowej) oraz powiększone węzły chłonne pachowe i pachwinowe, jak również znaczne powiększenie wątroby — 4 cm poniżej łuku żebrowego. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono niedokrwistość normocytarną: Hb = 8,0 gl. W wykonanym USG jamy brzusznej stwierdzono masywne powiększenie węzłów chłonnych krezkowych oraz znaczną hepatosplenomegalię. Pobrano węzeł chłonny do badania histopatologicznego oraz wykonano diagnostyczną punkcję szpiku kostnego. Mielogram oceniono jako prawidłowy, natomiast badanie histopatologiczne węzła chłonnego wykazało obecność komórek wielkokomórkowego chłoniaka anaplastycznego.

PODSUMOWANIE

U wszystkich 9 pacjentów wstępne rozpoznanie oparte było na symptomatologii klinicznej. U pacjentów występowały objawy odpowiadające wstępnej uzasadnionej klinicznie, aczkolwiek niepoprawnej, diagnozie.

Elementem łączącym wszystkich chorych był niewątpliwie brak całkowitej remisji występujących objawów klinicznych, a jedynie okresowa niewielka poprawa związana z zastosowanym leczeniem przeciwzapalnym, antybiotykoterapią i/lub steroidoterapią.

U części pacjentów wykonanie uzasadnionego merytorycznie obrazu morfotycznego krwi obwodowej mogłoby wzbudzić niepokój lekarza rejonowego i przyspieszyć diagnozę.

Niewątpliwie jednorazowa ocena może nie ujawnić zmian w układzie krwiotwórczym, zaś śledzenie dynamizmu zmian i odnoszenie ich do pierwotnego rozpoznania (np. narastająca leukocytoza przy rozpoznaniu infekcji wirusowej) powinna spowodować poszerzenie diagnozy i rewizji pierwotnego rozpoznania. Utrzymywanie się powiększonych węzłów chłonnych także powinno skłonić do postawienia diagnozy histopatologicznej.

U wszystkich przedstawionych chorych ostateczne rozpoznanie zostało postawione w czasie od 2 tygodni do 6 miesięcy po wystąpieniu objawów początkowych.

PIŚMIENNICTWO

1. Appelbaum F.R., Rowe J.M., Radich J. Dick J.E. Acute Myeloid Leukemia. Hematology 2001; 62–86.
2. Buchner T. and Heinecke A. The role of prognostic factors in acute myeloid leukemia. Leukemia 1996; 10 (supl. 1): S28–S29.
3. Burnett A.K., Eden O.B. The treatment of acute leukaemia. Lancet 1997; 349, 270–275.
4. Friedmann A.M., Weinstein H.J. The Role of Prognostic Features in the Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Oncologist 2000; 5: 321–328.
5. Hołowiecki J., Janicki K. (red). Białaczki ostre. Hematologia kliniczna. PZWN 1992; 70–160.
6. Kołecki P. Ostra białaczka limfoblastyczna. N. Ped. 1998; 98 (2): 9–15.
7. Kowalczyk J.R., Grossi M., Sandberg A.A. Cytogenetic findings in childhood acute lymphoblastic leukemia. Cancer Genet. Cytogenet. 1985; 15: 47–64.
8. Kowalczyk R.J., Dudkiewicz E. Częstość występowania nowotworów złośliwych u dzieci w Polsce i możliwości wczesnego rozpoznania. Przeg. Ped. 1999; 29 (3): 199–202.
9. Ng S.M., Lin H.P., Ariffin W.A., Zainab A.K., Lam S.K., Chan L.L. Age, sex, haemoglobin level, and white cell count at diagnosis are important prognostic factors in children with acute lymphoblastic leukemia treated with BFM-type protocol. J. Trop. Pediatr. 2000; 46: 338–343.
10. Pui C.H., Evans W.E. Acute Lymphoblastic Leukemia. N. Engl. J. Med. 1998; 339: 605–615.
11. Radwańska U. (red.). Białaczki u dzieci. Volumed, Wrocław 1998.
12. Radwańska U., Michalewska D., Kołecki P. i wsp. Wyniki leczenia najczęstszych postaci ostrej białaczki limfoblastycznej w świetle 6-letnich doświadczeń Polskiej Grupy Pediatrycznej ds.Leczenia Białaczek i Chłoniaków. Ped. Pol. 1994; 69 (9): 703–710.
13. Schrappe M., Arico M., Harbott J. i wsp. Philadelphia Chromosome-Positive (Ph+) Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Good Initial Steroid Response Allows Early Prediction of a Favorable Treatment Outcome. Blood 1998; 92: 2730–2741.
14. Skotnicki B. Aleksander. Białaczki. Thaurus Ltd., Kraków 1993.
15. Webb D.K.H., Harrison G., Stevens R.F., Gibson B.G., Hann I.M., Wheatley K. Relationships between age at diagnosis, clinical features, and outcome of therapy in children treated in the Medical Research Council AML 10 and 12 trials for acute myeloid leukemia. Blood 2001; 98: 1714–1720.
16. Chybicka A., Sawicz-Birkowska K. Onkologia i hematologia dziecięca. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008.
17. Brooks P.M. Rheumatic manifestations of neoplasia. Curr. Opin. Rheumatol. 1992; 4: 90–93.
18. Pazdur J. Objawy tzw. reumatyczne towarzyszące chorobom rozrostowym. W: Chwalińska-Sadowska H. (red.). Reumatologia kliniczna. Fundacja Rozwoju Kształcenia Medycznego DOCEO. Warszawa 1995: 174–176.
19. Baryłka-Morawska I. Zespół paranowotworowy imitujący choroby reumatyczne — analiza materiału klinicznego. Reumatologia 1995; 23: 372–378.
20. Marmur R., Kagen L. Cancer-associated neuromusculoskeletal syndromes. Recognizing the rheumatic — neoplastic connection. Postgrad. Med. 2002; 111: 95–102.
21. Falcini F., Bardare M., Cimaz R., Lippi A., Corona F. Arthritis as a presenting feature of non-

-Hodgkin's lymphoma. Arch. Dis. Child 1998; 78: 367–370.
22. Cabral D.A., Tucker L.B. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. J. Pediatr. 1999; 134: 53–57.
23. Goncalves M., Terreri M., Barbosa C., Len C., Lee L., Hilario M. Diagnosis of malignancies in children with musculoskeletal complaints. Sao Paulo Med. J. 2005; 123: 21–23.
24. Trapani S., Grisolia F., Simonini G., Calabri G.B., 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: 348–359.
25. Musiej-Nowakowska E. Wybrane aspekty różnicowania zapalnych chorób tkanki łącznej z chorobami rozrostowymi. Pediatr. Pol. 1994; 69: 1037–1044.
26. Chmielarczyk-Koszykowska I. Zespół paranowotworowy w reumatologii. Reumatologia 2001; 39: 395–402.
27. Musiej-Nowakowska E. Objawy stawowe w chorobach nowotworowych. Materiały Zjazdu Reumatologów Dziecięcych, Nałęczów 2006.
28. Szechiński J. Objawy reumatologiczne towarzyszące chorobom nowotworowym. Reumatologia 1996; 24: 2–3.
29. Kostic G., Duric Z., Bunjevacki G., Saranac L., Macukanovic-Golubovic L., Kamenov B. Bone changes, mineral homeostasis in childhood acute lymphoblastic leukemia. Med. Biol. 2004; 11: 123–126.
30. Baryłka-Morawska I. Klinika zespołów paranowotworowych imitujących choroby reumatyczne. Reumatologia 1995; 33: 309–313.