



Aleksandra Kapała<sup>1</sup>, Elżbieta Mężyk<sup>1</sup>, Agnieszka Kowalczyk<sup>2</sup>, Dorota Turowska Heydel<sup>1</sup>,  
Małgorzata Sobczyk<sup>1</sup>, Zbigniew Żuber<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oddział Dzieci Starszych z Pododdziałami Neurologii i Reumatologii Szpitala Dziecięcego św. Ludwika, Kraków

<sup>2</sup>I Klinika Pediatrii — II Oddział Chorób Dziecięcych — Pododdział Niemowląt i Dzieci Młodszych, Świętokrzyskie Centrum Pediatrii, Kielce

# Maska reumatologiczna chorób nowotworowych u dzieci — obserwacje własne

## STRESZCZENIE

**Wstęp:** Choroby nowotworowe u dzieci stanowią niewielki odsetek nowotworów występujących w całej populacji, jednak mimo ogromnego postępu medycyny nadal są jedną z głównych przyczyn zgonów wśród chorych poniżej 16. roku życia. Celem pracy jest przedstawienie różnorodności objawów klinicznych w przebiegu choroby nowotworowej, w której dominowały objawy ze strony układu ruchu bądź narządu wzroku.

**Materiał i metody:** Badanie oparto na retrospektywnej analizie historii chorób pacjentów w wieku rozwojowym, diagnozowanych w kierunku „chorób reumatycznych“, u których ostatecznie potwierdzono chorobę nowotworową, hospitalizowanych w Oddziale Reumatologii Szpitala Dziecięcego św. Ludwika w Krakowie w latach 2007–2014.

**Wyniki:** W analizowanej grupie pacjentów podejrzenie choroby nowotworowej postawiono 19 dzieciom, spośród których u 17 potwierdzono rozpoznanie procesu rozrostowego. Rozpoznano: ostrą białaczkę limfoblastyczną (w 6 przypadkach), chłoniaka (w 6 przypadkach; w tym 1 chłoniaka Hodgkina), pierwotnego guza kości (w 2 przypadkach;

1 łagodny i 1 złośliwy), czerniaka złośliwego błony naczyniowej oka (w 1 przypadku), naczyniaka jamiatego w obrębie gałki ocznej (w 1 przypadku) oraz malformację naczyniową w obrębie rdzenia kręgowego, imitującą guz lity w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (również w 1 przypadku).

**Wnioski:** Diagnostyka reumatologiczna u pacjentów w wieku rozwojowym stanowi wyzwanie dla klinicysty, z uwagi na niespecyficzne i zróżnicowane objawy występujące także w chorobach onkologicznych. Najczęstszymi zgłaszanymi w wywiadzie objawami były: bóle stawów, bóle kręgosłupa oraz obrzęki i przykurcze w stawach obwodowych, zaburzenia chodu, a także gorączka lub stan podgorączkowy.

Rozpoznanem wstępnym było w 7 przypadkach podejrzenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. W 6 przypadkach dzieci zgłosiły bóle kostno-stawowe, w 3 przypadkach — zaburzenia widzenia, 2 pacjentów skierowano do diagnostyki z podejrzeniem nieokreślonej choroby układowej tkanki łącznej, u 2 pacjentów podejrzewano reaktywną artropatię.

Forum Reumatol. 2016, tom 2, nr 3: 130–135

**Słowa kluczowe:** nowotwory u dzieci; choroby układowe tkanki łącznej; MIZS; diagnostyka

## WSTĘP

Choroby nowotworowe u dzieci stanowią niewielki odsetek nowotworów występujących w całej populacji — zaledwie około 1,5–3%. Jednak mimo ogromnego postępu medycyny nadal są jedną z głównych przyczyn zgonów wśród chorych poniżej 16. roku życia; stanowią około 16% wszystkich przyczyn zgonów w tej grupie wiekowej. Częstość występowania cho-

rób nowotworowych w tej grupie szacuje się na około 130–140 przypadków na 1 mln dzieci, co w skali naszego kraju daje około 1–1,2 tys. nowych zachorowań na nowotwory rocznie [1–3].

Według danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) z 2014 roku w Polsce mieszka około 6 mln dzieci w wieku do 14 lat (15% całej populacji), natomiast liczbę osób w wieku poniżej 18. roku życia szacuje się na blisko 7 mln (18% populacji) [2, 3].

**Adres do korespondencji:**  
dr hab. n. med. Zbigniew Żuber  
Oddział Dzieci Starszych  
z Pododdziałami Neurologii  
i Reumatologii Szpitala Dziecięcego  
św. Ludwika,  
ul. Strzelecka 2, 31–503 Kraków,  
tel.: +48 12 619 86 30  
faks: +48 12 619 86 81,  
e-mail: zbyszekzuber@interia.pl

Najczęstsze nowotwory występujące w wieku rozwojowym to nowotwory układu krwiotwórczego — białaczki (26% nowotworów populacji dziecięcej); w dalszej kolejności — nowotwory centralnego systemu nerwowego, chłoniaki oraz nowotwory tkanek miękkich [4].

Różnicowanie nowotworów z innymi chorobami występującymi w wieku rozwojowym nadal sprawia znaczne trudności z uwagi na często nieswoistą symptomatologię. Na złożony obraz kliniczny chorób układowych tkanki łącznej wpływają zaburzenia immunologiczne prowadzące do produkcji autoprzeciwciał, co w konsekwencji wywołuje zróżnicowany obraz kliniczny. Wystąpienie choroby z grupy zapalnych chorób tkanki łącznej może sugerować nie tylko obraz kliniczny, ale również zaburzenia immunologiczne prowadzące do produkcji autoprzeciwciał, co w konsekwencji daje złożony obraz choroby autoimmunologicznej. Docho- dzenie do właściwego rozpoznania „choroby reumatycznej” u dzieci to niekiedy żmudny, trudny i długotrwały proces diagnostyczny. Klasycznym przykładem jest diagnostyka różnicowa młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS), która opiera się na liście wykluczeń. W diagnostyce reumatologicznej u dzieci zwracamy także szczególną uwagę na przebieg choroby, zwłaszcza na odmienności od klasycznego przebiegu poszczególnych jednostek chorobowych. Nagły początek choroby, bóle nocne, nietypowy tor gorączki oraz inne odmienności mogą być obrazem „maski reumatycznej” chorób nowotworowych u dzieci [5–8].

## CEL PRACY

Celem niniejszej pracy była retrospektywna analiza przypadków klinicznych, u dzieci skierowanych do reumatologicznej, wysunięto podejrzenie i potwierdzono wystąpienie procesu nowotworowego. Celem pracy było także przedstawienie różnorodności objawów klinicznych i przebiegu choroby nowotworowej u pacjentów w wieku rozwojowym, u których na pewnym etapie choroby dominowały objawy ze strony narządu ruchu. Założeniem niniejszego opracowania było zwrócenie uwagi lekarzy wszystkich specjalności na zachowania czujności onkologicznej w diagnostyce różnicowej schorzeń z kręgu chorób reumatycznych u dzieci i młodzieży.

## MATERIAŁY I METODY

W latach 2007–2014 do Oddziału Reumatologii Szpitala Dziecięcego św. Ludwika w Krakowie z powodu dolegliwości ze strony

układu ruchu oraz narządu wzroku przyjętych zostało ponad 3,4 tys. pacjentów do 18. roku życia, którzy zgłosili się po raz pierwszy.

W trakcie hospitalizacji wykonywano diagnostykę obejmującą: badania biochemiczne, wskaźniki stanu zapalnego (WSZ), badania immunologiczne i molekularne, w tym na obecność przeciwciał przeciwjądrowych i markerów genetycznych (HLA-B27, w niektórych przypadkach HLA-cW6), oraz badania w kierunku reaktywnych artropatii stawowych. Podstawowy panel badań obrazowych obejmował: badanie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej, ultrasonografię (USG) jamy brzusznej, elektrokardiografię (EKG) oraz badanie echo serca. Każdy pacjent został przebadany okulistycznie, ze szczególnym uwzględnieniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka (BNO). Układ stawowy oceniano standardowo w zależności od charakteru objawów dzięki zastosowaniu badań RTG oraz USG poszczególnych stawów i okolic ciała. W szczególnych przypadkach, przy wątpliwych, niejasnych i nietypowych objawach oraz braku korelacji między objawami klinicznymi a wynikami badań, prowadzono pogłębioną diagnostykę biochemiczną i mikrobiologiczną, wykonywano celowane badania czynnościowe oraz badania obrazowe, takie jak kapilaroskopia, scyntygrafia oraz tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*) lub rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) wybranej okolicy ciała. W przypadku wysokich WSZ oraz nieprawidłowościach w obrazie morfologii krwi obwodowej wykonywano biopsję szpiku kostnego.

## WYNIKI

W poddanej analizie grupie chorych, zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10), wysunięto podejrzenie choroby nowotworowej u 19 dzieci, w tym 12 dziewcząt (63%) oraz 7 chłopców (37%) w różnym wieku (średnia — 10,2 lat) [9].

U 17 pacjentów potwierdzono rozpoznanie choroby nowotworowej: w 6 przypadkach (31%) rozpoznano ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*), w 6 (31%) — chłoniaka (w tym 1 chłoniaka Hodgkina), w 2 przypadkach — pierwotnego guza kości (1 łagodny i 1 złośliwy), ponadto stwierdzono po jednym przypadku czerniaka złośliwego błony naczyniowej oka, naczyniaka jamistego w obrębie gałki ocznej oraz malformacji naczyniowej w obrębie rdzenia kręgowego, imitującej guz lity w badaniu MRI.

**Tabela 1.** Liczba dzieci według wieku i płci w okresie rozpoznania choroby nowotworowej

Wiek w momencie rozpoznania	Chłopcy	Dziewczynki
0–24 miesięcy	0	1
3–5 lat	3	0
6–10 lat	1	2
11–14 lat	2	4
> 14 lat	1	5

U dwojga dzieci zmiany podejrzane o proces nowotworowy okazały się zmianami narządowymi bez cech nowotworzenia. U jednego dziecka znaleziono zmianę narządową nienowotworową (atypowa torbiel śledziony), a u innego w trakcie diagnostyki reumatologicznej wykryto przypadkowo zmianę w obrębie nadnercza, bez związku z opisywanymi dolegliwościami kostno-stawowymi.

Rozpoznanie choroby nowotworowej w badanej grupie pod względem płci i wieku częściej stawiano u dziewczynek powyżej 10. roku życia. U chłopców rozpoznania te dominowały w dwóch grupach wiekowych: w 3–5. oraz 11–14. roku życia.

Chłoniaki częściej rozpoznano u pacjentów powyżej 10. roku życia (4 przypadki), białaczkę natomiast — w przedziale wiekowym 2,5–14 lat (6 przypadków). Wyniki przedstawiono w tabeli 1.

U pacjentów, u których ostatecznie potwierdzono wystąpienie choroby nowotworowej, rozpoznaniem wstępnym w 7 przypadkach było MIZS, w 6 przypadkach stanowiły je bóle kostno-stawowe, u 2 pacjentów podejrzewano reaktywną artropatię. W 3 przypadkach dzieci zgłosiły się z zaburzeniami widzenia, z czego w 1 przypadku podejrzewano wcześniej obecność guza w obrębie gałki ocznej. Dwoje pacjentów skierowano do diagnostyki z podejrzeniem nieokreślonej choroby układowej tkanki łącznej.

Najczęstszymi zgłaszanymi w wywiadzie objawami były: bóle stawów (w tym kręgosłupa) oraz obrzęki i przykurcze w stawach obwodowych, zaburzenia chodu, a także gorączka lub stan podgorączkowy. W tabeli 2 przedstawiono dominujące objawy, z jakimi dzieci zgłaszały się do diagnostyki.

W wynikach badań laboratoryjnych 10 badanych pacjentów miało podwyższone wskaźniki stanu zapalnego (WSZ). U 4 chorych w morfologii krwi obwodowej stwierdzono hiperleukocytozę. Anemię i trombocytopenię wykryto u 3 chorych, a leukopenię u 1.

**Tabela 2.** Występowanie objawów klinicznych w wywiadzie (w chwili przyjęcia do szpitala)

Objaw	Częstość zgłaszania
<b>Bóle i obrzęki stawów, przykurcze</b>	<b>14</b>
Zaburzenia chodu	5
Gorączka	5
Niedowłady i osłabienie mięśni	3
Zaburzenia widzenia	3
Powiększenie wątroby i śledziony	3
Ostabienie	3
Bóle grzbietu	2
Powiększone węzły chłonne okolicy nadobojczykowej, pachowej	2
Inne (sumarycznie)	12

Podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH) zarejestrowano u 2 pacjentów (1 ALL, 1 chłoniak).

U żadnego pacjenta nie stwierdzono dodatniego czynnika reumatoidalnego (RF) ani dodatnich przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), u jednego dziecka stwierdzono obecność antygenu HLA-B27.

U 4 pacjentów wykonano biopsję szpiku, która potwierdziła rozpoznanie (ALL), u dwóch pacjentów zmiany w morfologii oraz obraz kliniczny sugerowały proces limfoproliferacyjny, dzieci zostały przekazane do dalszej diagnostyki do Kliniki Onkologii i Hematologii w Krakowie, gdzie potwierdzono rozpoznanie ALL.

Na podstawie wykonanej diagnostyki obrazowej udało się wykryć zmiany sugerujące rozwój procesu rozrostowego w zakresie narządów mięszowych, jam ciała i stawów, w tym w wątrobie i śledzionie, węzłach chłonnych, śródpiersiu, okolicy przykręgosłupowej, rdzeniu kręgowym w odcinku lędźwiowym, miednicy, gałce ocznej. U 2 pacjentów nie wykonano diagnostyki obrazowej; zostali oni przekazani do Kliniki Onkologii.

Część pacjentów była leczona z różnych powodów w sposób następujący:

- 10 dzieci przed przyjęciem do diagnostyki reumatologicznej leczono ambulatoryjnie niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), a 5 dzieci — antybiotykami z powodu infekcji dróg oddechowych;
- u 2 pacjentów z gorączką i bólami stawów przed postawieniem rozpoznaniem procesu nowotworowego podejrzewano reaktywne zapalenie stawów (jeden z nich spełniał kryteria rozpoznania gorączki reumatycznej).

nej, a u drugiego stwierdzono dodatnie przeciwciała przeciw *Yersinia enterocolitica* w klasie IgG, IgA i IgM) i włączono celowaną antybiotykoterapię;

- w jednym przypadku 2 tygodnie przed rozpoznaniem złośliwego pierwotnego guza kości w obrębie talerza biodrowego do leczenia została włączona sulfasalazyna z powodu podejrzenia młodzieńczej spondyloartropatii.

Rozpoznanie chłoniaka Hodgkina zostało postawione u dziecka z podejrzeniem MIZS, leczonego NLPZ, u którego nastąpiło gwałtowne nasilenie dolegliwości bólowych ze strony układu kostno-stawowego, z towarzyszącymi zmianami skórными o charakterze pokrzywki w obrębie stawów skokowych i kolanowych oraz z występującymi potami nocnymi.

Chorobę nowotworową — ALL w przebiegu rozpoznanego wcześniej MIZS — zdiagnozowano u 1 pacjenta z zespołem Downa, który od roku był leczony z powodu MIZS methotrexatem (MTX) i prednizonem (ze stopniową redukcją dawki). Powodem przyjęcia na oddział były zaburzenia chodu i nasilone dolegliwości bólowe stawów, a także błądź powłok, apatia i osłabienie; w badaniach laboratoryjnych stwierdzano narastającą od 2 miesięcy anemię oraz małopłytkowość.

W 2 przypadkach dzieci były leczone w przeszłości z powodu nowotworów. Jedno z nich, przyjęte do diagnostyki reumatologicznej z powodu zaburzeń chodu, u którego zdiagnozowano malformację naczyniową w obrębie rdzenia kręgowego, rok wcześniej zakończyło leczenie z powodu guza płata skroniowego (*xantastrocytoma pleomorphicum*). U drugiego pacjenta — z rozpoznaniem przed 4 laty anaplastycznym chłoniakiem olbrzymiokomórkowym (ALCL, *anaplastic large cell lymphom*) w obrębie miednicy, przyjętego z powodu obustronnych zaburzeń widzenia — stwierdzono guza w obrębie skrzyżowania wzrokowego (ALCL).

U dwóch pacjentów skierowanych do diagnostyki reumatologicznej — pierwszego z podejrzeniem układowej postaci MIZS (u-MIZS), drugiego z bólami stawu biodrowego z towarzyszącymi gorączkami oraz przewlekłą leukopenią), przeprowadzono wcześniej diagnostykę w kierunku chorób rozrostowych, która wówczas nie potwierdziła choroby nowotworowej: pierwszy pacjent u którego ostatecznie rozpoznano chłoniaka nieziarniczego, miesiąc wcześniej miał wykonaną biopsję szpiku — na tej podstawie wykluczono białaczkę, u drugiego, z ostatecznym rozpoznaniem ALL, na podstawie wcześniej wykonanych badań rozpoznano przemijające zapalenie stawu biodrowego.

**Tabela 3.** Liczba dzieci według czasu od wystąpienia dolegliwości „reumatycznych” do postawienia rozpoznania choroby nowotworowej

Początek objawów	Liczba
Do 14 dni	6
Do 1 miesiąca	1
1–6 miesięcy	10
> 6 miesięcy	1
Brak danych — wykrycie przypadkowe	1

Najczęstsze objawy z układu kostno-stawowego, z którymi dzieci zgłaszały się do diagnostyki reumatologicznej (bóle, obrzęki, przykurcze w stawach, gorączka), utrzymywały się średnio od około 4 miesięcy przed przyjęciem do szpitala. W 6 przypadkach charakteryzowały się gwałtownym przebiegiem, krótkim wywiadem lub obejmowały nagłe zaostrzenie choroby podstawowej. Czas od wystąpienia objawów do rozpoczęcia diagnostyki reumatologicznej przedstawiono w tabeli 3.

## DYSKUSJA

Z danych z piśmiennictwa wynika, że nowotwory u dzieci występują znacznie rzadziej niż u dorosłych, jednak stanowią istotny procent zachorowań. Cechuje je większa dynamika przebiegu niż w przypadku dorosłych, ale też lepsza odpowiedź na leczenie — w tym około 75% trwałych wyleczeń [1].

Podobnie jak w analizowanych przez nas danych, najczęściej rozpoznawane są u dzieci nowotwory układu krwiotwórczego, głównie białaczki. Dalej pod względem częstości występują nowotwory centralnego systemu nerwowego oraz chłoniaki. Częstość nowotworów układu krwiotwórczego u obojga płci jest porównywalna, z niewielką przewagą zachorowań u płci męskiej (4 : 3), w mniejszym stopniu notowaną w przypadku białaczek, a bardziej zaznaczoną przy chłoniakach [1, 4, 10].

Ostra białaczka limfoblastyczna stanowi najczęściej rozpoznawany typ białaczki u dzieci (80%). Częstość zachorowań w populacji dziecięcej to około 3,8–4 na 100 000 rocznie. Szczyt zachorowań plasuje się przeważnie między 2. a 7. rokiem życia [4, 11].

W przypadku chłoniaków nieziarniczych zachorowania dotyczą przeważnie dzieci starszych (5–15. rż.), natomiast w przypadku chłoniaka Hodgkina częściej chorują pacjenci powyżej 15. roku życia [1].

Guzy kości stanowią niewielki odsetek nowotworów u dzieci, są jednak na trzecim



**Tabela 4.** Rodzaj rozpoznanego nowotworu w zależności od płci

Rodzaj nowotworu	Chłopcy	Dziewczynki
Ostra białaczka limfoblastyczna	4	2
Chłoniaki (ogółem)	1	5
Pozostałe	2	5

miejsu wśród najczęstszych typów nowotworów w populacji powyżej 10. roku życia. Częściej rozwijają się u chłopców i w zdecydowanej większości mają charakter łagodny. Złośliwe pierwotne guzy kości stanowią ok. 2–5% nowotworów u dzieci poniżej 15 roku życia i około 7% u dzieci po 15. roku życia [12, 13].

Wśród guzów złośliwych kości w tej grupie wiekowej dominują dwa typy nowotworów — kostniakomięsak (*osteosarcoma*) (ok. 4,8/100 000 rocznie) oraz nieco rzadziej występujący mięsak Ewinga (2/100 000) [1].

W przeprowadzonej analizie najczęściej rozpoznawano nowotwory układu krwiotwórczego, jednak częstość rozpoznania ALL oraz nowotworów z grupy chłoniaków okazała się podobna (6 : 6 przypadków).

Również częściej rozpoznawano chłoniaki oraz pozostałe nowotwory (w tym oba pierwotne guzy kości) u płci żeńskiej, co w niewielkim stopniu odbiega od danych z literatury. Zestawienie częstości występowania ALL i chłoniaków w zależności od płci przedstawiono w tabeli 4.

W większości przypadków rozpoznanie chłoniaka postawiono u pacjentów powyżej 10. roku życia (4 przypadki), a ALL — u dzieci w wieku 2,5–14 lat (6 przypadków).

Wskazane odmienności w obserwacji własnej w porównaniu z danymi z piśmiennictwa, mogą wiązać się z analizą tylko wybranej grupy pacjentów w porównaniu z populacją ogólną. Różnica ta jednak zdecydowanie podkreśla wagę, jaką jest rola wnikliwej analizy danych i starannej diagnostyki różnicowej chorób z kręgu chorób reumatycznych, tak aby nie przeoczyć toczącego się procesu nowotworowego imitującego układową chorobę tkanki łącznej. Dolegliwości bólowe ze strony układu kostno-stawowego, zaburzenia chodu, a także obrzęki stawów z towarzyszącymi gorączkami i stanami podgorączkowymi obserwuje się u 35–40% dzieci chorujących na ostre białaczki, szczególnie we wczesnej fazie choroby [14].

Może to być związane zarówno z anatomicznym lub czynnościowym uszkodzeniem tkanek, jak i wynikać z zaburzeń immunologicznych, skutkujących demineralizacją kości i bólami stawowymi [15].

W niektórych przypadkach diagnostycznych zwracały uwagę: nietypowy bądź pionujący przebieg choroby, brak spełniania kryteriów podejrzanego rozpoznania lub nieadekwatne do rozpoznania lub stanu dziecka wyniki badań dodatkowych.

W wypadku dzieci przyjętych z jednostronnym zaburzeniem widzenia — w wywiadzie już wcześniej rozpoznano guz oczodołu, ale przyjęto je w celu poszerzenia diagnostyki pod kątem charakteru zmiany, celem pełnej diagnostyki i określenia etiologii procesu chorobowego. W praktyce reumatologicznej groźnym i częstym powikłaniem zapalenia stawów w przebiegu MIZS jest zapalenie błony naczyniowej oka (ZBNO); częstość tego groźnego powikłania szacowana jest na około 11,6% — od kilku do nawet 30% u wszystkich chorujących na MIZS [16, 17].

W zaburzeniach widzenia u dzieci ze współistniejącymi dolegliwościami kostno-stawowymi zawsze należy rozważyć podejrzenie ZBNO, które z reguły jest nieme klinicznie (tzw. *uveitis frigida*), objawiające się między innymi osłabieniem ostrości wzroku; może wyprzedzać pojawienie się innych objawów MIZS nawet u 10–13% pacjentów [18].

Według piśmiennictwa częstość występowania MIZS wynosi orientacyjnie 1/1000 dzieci na świecie i może wahać się od kilku do nawet 400/100 000, z częstością nowych zachorowań około 6–20/100 000. Częstość występowania różni się w zależności od regionu świata — częściej występuje w Ameryce Północnej i Europie w porównaniu z kontynentem Azjatyckim i Afrykańskim. W Polsce wg ostatnich doniesień wynosi ok. 10/100 000 rocznie [17, 19, 20].

Wyniki badań wskazują, że ryzyko zachorowania na nowotwór wieku dziecięcego w przypadku rozpoznanego MIZS wzrasta szacunkowo 2–4 razy [20–22].

Na podstawie dostępnych doniesień, według aktualnych opracowań naukowych, wydaje się, że zastosowane leczenie u dzieci chorujących na MIZS, w tym terapia lekami modyfikującymi przebieg choroby, głównie metotrexatem (MTX) czy inhibitorami TNF- $\alpha$ , nie zwiększa dodatkowo ryzyka zachorowań na choroby nowotworowe w wieku rozwojowym [20, 23, 24].

Leczenie MTX według charakterystyki produktu leczniczego może wiązać się między innymi z mielotoksycznością — często leukopenią, małopłytkowością, niedokrwistością lub pancytopenią, niezwiązaną jednak z procesem nowotworowym [25].

Mimo powyższych wyników oraz specyfiki oddziały, w którym przeprowadzono niniejszą analizę, rozwój choroby nowotworowej (ALL)

w trakcie leczenia zdiagnozowanego MIZS wykryto jedynie u 2,5-letniego chłopca leczonego od roku z powodu MIZS (postać wielostawowa) methotrexatem oraz prednizonem. Pacjent był dodatkowo obciążony zespołem Downa, w którym ryzyko wystąpienia białaczki do ukończenia 10. roku życia wynosi 1% [10, 26].

Na podstawie przeprowadzonego badania można wysunąć hipotezę, że zdecydowanie częściej rozpoznawany jest proces nowotworowy u dzieci z podejrzeniem układowych schorzeń tkanki łącznej w ramach wstępnej diagnostyki różnicowej — w porównaniu z pojedynczymi przypadkami chorych z już postawionym rozpoznaniem „reumatologicznym”.

## WNIOSKI

Diagnostyka układowych chorób tkanki łącznej u dzieci to poważne wyzwanie,

wymagające doświadczenia, dokładności i staranności w analizowaniu zebranych danych klinicznych. Różnicowanie chorób reumatycznych u dzieci nastęcza z reguły wielu trudności w związku z brakiem swoistej symptomatologii dla poszczególnych jednostek chorobowych. Niezwykle istotnym zagadnieniem jest podobieństwo objawów klinicznych, szczególnie ze strony narządu ruchu w chorobach nowotworowych, do najczęściej zgłaszanych typowych dolegliwości u dzieci z chorobami reumatycznymi. Początek procesu nowotworowego może przebiegać podstępnie, naśladując wiele chorób z grupy zapalnych chorób układowych tkanki łącznej. Dlatego w przypadku nietypowego przebiegu choroby i niespecyficznych objawów kluczowe jest zawsze uwzględnienie w diagnostyce różnicowej chorób o podłożu onkologicznym.

1. Perek D. Choroby nowotworowe u dzieci. W: Kawalec W. (red.). *Pediatria*. PZWL, Warszawa 2015.
2. Dzieci w Polsce w 2014 roku, charakterystyka demograficzna. GUS, czerwiec 2015.
3. Podstawowe dane demograficzne o dzieciach w Polsce. GUS, maj 2014.
4. Kowalczyk J.R. Choroby układu krwiotwórczego. W: Kawalec W. (red.). *Pediatria*. PZWL, Warszawa 2015.
5. Romicka A., Rostropowicz-Denisiewicz K. (red.). *Zapalne choroby reumatyczne w wieku rozwojowym*. Elamed, Katowice 2010.
6. Żuber Z. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. *Pediatria po Dyplomie* 2012; 2: 23–32.
7. Rutkowska-Sak L. i wsp. Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. *Reumatologia wieku rozwojowego*. *Reumatologia* 2012; 50: 146–161.
8. Rutkowska-Sak L. (red.). *MIZS — nie tylko nowości*. Termedia, Poznań 2014.
9. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, Rewizja Dziesiąta, ICD-10. Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne Vesalius, Kraków 1994.
10. Stachowicz-Stencel T., Krawczyk M., Balcerska A. Wczesna diagnostyka choroby nowotworowej u dzieci. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2010; 4: 431–437.
11. Brix N., Rosthøj S., Herlin T. i wsp. Arthritis as presenting manifestation of acute lymphoblastic leukaemia in children. *Archives of Disease in Childhood* 2015; 100: 821–825.
12. Özkan E.A., Göret C.C., Özdemir Z.T. i wsp. Pattern of primary tumors and tumor-like lesions of bone in children: retrospective survey of biopsy results. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015; 8: 11543–11548.
13. Eyre R., Feltbower R.G., Mubwandarikwa E. i wsp. Epidemiology of bone tumours in children and young adults. *Pediatric Blood & Cancer* 2009; 53: 941–952.
14. Niedźwiecki M., Płoszyńska A., Maciejka-Kapuścińska L. i wsp. Maski kliniczne chorób rozrostowych układu krwiotwórczego u dzieci — prezentacja przypadków. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2009; 3: 143–153.
15. Postępski J., Majcher A., Opoka-Winiarska V. i wsp. Objawy reumatologiczne jako przepowiadające schorzenia nowotworowe — obserwacje własne. *Wiadomości Lekarskie* 2007; 9–10: 422–428.
16. Clarke S.L., Sen E.S., Ramanan A.V. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2016; 14: 27.
17. Sen V., Ece A., Uluca Ü. Evaluation of children with juvenile idiopathic arthritis in southeastern Turkey: a single center experience. *Hippokratia* 2015; 19: 63–68.
18. Kita K., Sierakowski S., Średzińska-Kita D. i wsp. Występowanie wybranych genów HLA klasy I i II predysponujących do rozwoju młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci z idiopatycznym zapaleniem błony naczyniowej oka. *Reumatologia* 2010; 48: 385–390.
19. Żuber Z., Kania U., Król-Zdechlikiewicz A. Analysis of clinical symptoms and laboratory profiles in children with juvenile idiopathic arthritis in Malopolska region (Poland) in the years 2007–2010. *Macedonian J. Med. Sci.* 2014; 7: 56–61.
20. Kok V.C., Horng J.-T., Huang J.-L. i wsp. Population-based cohort study on the risk of malignancy in East Asian children with Juvenile idiopathic arthritis. *BMC Cancer* 2014; 14: 634.
21. Nordstrom B.L., Mines D., Gu Y. i wsp. Risk of Malignancy in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis Not Treated With Biologic Agents. *Arthritis Care & Research* 2012; 64: 1357–1364.
22. Simard J.F., Neovius M., Hagelberg S. i wsp. Juvenile Idiopathic Arthritis and Risk of Cancer — A Nationwide Cohort Study. *Arthritis & Rheumatism* 2010; 62: 3776–3782.
23. Ruperto N., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis and malignancy. *Rheumatology* 2014; 53: 968–974.
24. Beukelman T., Haynes K., Curtis J.R. i wsp. Rates of Malignancy Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis and Its Treatment. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 1263–1271.
25. Żuber Z., Turowska-Heydel D., Sobczyk M., Mężyk E. Methotrexate efficacy and tolerability after switching from oral to subcutaneous route of administration in juvenile idiopathic arthritis. *Reumatologia* 2016; 54: 19–23.
26. Mazurczak T. Genetyczne uwarunkowania chorób. W: Kawalec W. (red.). *Pediatria*. PZWL, Warszawa 2015.

Aleksandra Kapała<sup>1</sup>, Elżbieta Mężyk<sup>1</sup>, Agnieszka Kowalczyk<sup>2</sup>, Dorota Turowska Heydel<sup>1</sup>,  
Małgorzata Sobczyk<sup>1</sup>, Zbigniew Żuber<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oddział Dzieci Starszych z Pododdziałami Neurologii i Reumatologii Szpitala Dziecięcego św. Ludwika, Kraków

<sup>2</sup>I Klinika Pediatrii — II Oddział Chorób Dziecięcych — Pododdział Niemowląt i Dzieci Młodszych, Świętokrzyskie Centrum Pediatrii, Kielce

## The rheumatoid camouflage of the neoplastic diseases in children — own observations

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Aleksandra Kapała i wsp. Maski reumatologiczne chorób nowotworowych u dzieci — obserwacje własne. *Forum Reumatol.* 2016, tom 2, nr 3: 130–135.  
Należy cytować wersję pierwotną.

### ABSTRACT

**Introduction:** The neoplastic diseases in children represents a small percentage of the neoplasms occurring in the whole population. However, despite the huge advances made in medicine, the neoplastic diseases are still one of the main causes of death in patients under the age of sixteen. The main aim of this study was to present the diversity of clinical symptoms occurring during the neoplastic disease with the predominance of symptoms of the musculoskeletal system or of the eye.

**Material and methods:** The study was based on a retrospective analysis of the medical records of patients at the developmental age, initially referred with suspicion of the “rheumatoid disease” but finally with confirmed diagnosis of the neoplastic disease, hospitalized in the Department of the Rheumatoid Diseases, St. Ludwig Children’s Hospital in Cracow, over the years 2007–2014.

**Results:** In the analysed group of patients the neoplastic disease was suspected in 19 children and confirmed in 17 of them: in 6 patients — acute lymph-

oblastic leukaemia (ALL) was diagnosed, in 6 other patients — lymphoma (1 case of Hodgkin lymphoma), in 2 patients — a primary bone tumour (1 benign and 1 malignant), in 1 patient — a malignant melanoma of the uvea, in 1 patient — a cavernous angioma within the eye-ball and in 1 patient — a vascular malformation within the spinal cord, imitating a solid tumour on the magnetic resonance imaging (MRI).

**Conclusions:** The medical history usually was: joints pains, spine pains as well as oedemas and contractions of the peripheral joints, walking disorders and fever or subfebrile temperature.

The initial diagnosis was in 7 cases a suspicion of the juvenile idiopathic arthritis (JIA), in 6 cases — osteodynia and arthrodynia, in 3 cases — children presented due to vision deficiencies, 2 patients were referred for further diagnostics of an unspecified connective tissue disease and in 2 patients reactive arthropathy was suspected.

**Forum Reumatol.** 2016, tom 2, nr 3: 130–135

**Key words:** cancer in children; connective tissue disease; JIA; diagnosis

### INTRODUCTION

Neoplastic diseases in children represents a small percentage (1.5–3%) of the neoplasms diagnosed in the whole population. However despite the huge advance in medicine, neoplasms are still one of the main causes of death (16% of all reasons of death) in patients under the age of 16. The estimated incidence of the neoplastic diseases in that age group is about 130–140 cases per 1 million of children which is the equivalent of 1000 to 1200 of de novo neoplasm per year in the Polish population [1–3].

According to the data published by the Central Statistical Office (CSO) in the year

2014, in Poland live about 6 million children at the age of 0–14 (15% of the general population) while the number of persons at the age under 18 years is estimated as nearly 7 million (18% of the general population) [2, 3]. The most common neoplasms diagnosed at the developmental age are the hematopoietic system neoplasms — leukaemia (26% of neoplasms in children) and t followed by neoplasms of the central nervous system, lymphomas and soft tissues neoplasms [4].

The differential diagnostics of the neoplasms and other diseases typical for the developmental age still presents an important problem due to the uncharacteristic symptomatology.

#### Correspondence address:

dr hab. n. med. Zbigniew Żuber  
Oddział Dzieci Starszych  
z Pododdziałami Neurologii  
i Reumatologii Szpitala Dziecięcego  
św. Ludwika,  
ul. Strzelecka 2, 31–503 Kraków,  
tel.: +48 12 619 86 30  
faks: + 48 12 619 86 81,  
e-mail: zbyszekzuber@interia.pl

The presence of the inflammatory connective tissue diseases may be suggested by both a clinical manifestation and immunological disorders leading to the production of the autoantibodies and, as a consequence, to the complex clinical pattern of the autoimmune disease.

Making a right diagnosis of the 'rheumatoid disease' in children is sometimes a laborious, difficult and time consuming diagnostic process. A classical example is the differential diagnostics of the juvenile idiopathic arthritis (JIA) which is based on a list of exclusions. In the rheumatologic diagnostics in children we should pay special attention to the course of the disease, in particular to the disparities from the typical clinical course of each disease entity. A sudden onset of the disease, night pains, an atypical fever pattern and other disparities may present a "rheumatoid camouflage of the neoplastic diseases in children [5–8].

## AIM

The aim of this study was the retrospective analysis of the clinical cases of patients referred for the rheumatoid diagnostics in whom during the diagnostic process a neoplastic disease was suspected. Another aim of this study was to present the diversity of clinical symptoms and of the course of the neoplastic disease in patients at the developmental age in whom at a certain stage of the diagnostics symptoms of the musculoskeletal system dominated. The premise of this study was to turn the attention of different specialist to maintaining oncological vigilance during the differential diagnostics of the rheumatoid diseases group in children and juveniles.

## MATERIAL AND METHODS

During the years 2007–2014, 3400 first visits of patients under the age of 18 were admitted to the Department of rheumatology, St. Ludwig Children Hospital in Cracow, due to clinical symptoms of the musculoskeletal system and of the sight organ.

During the hospitalisation the following diagnostic tests were performed: biochemical panel, acute-phase reactants, immunological and molecular tests, including the presence of the antinuclear antibodies and genetic markers (HLA-B27 and in some cases of HLA — cW6) as well as diagnostic tests for the reactive arthropathies. The basic diagnostic panel of the imaging test included: chest ra-

diography, ultrasound of the abdomen, electrocardiography and echocardiography. Each patient had an ophthalmologic exam with a special attention paid to the anterior part of the uvea. The articular system was routinely evaluated depending on the symptoms by radiography or ultrasonography of the involved joints and areas of the body. In particular cases when some doubts and uncertainties occurred, symptoms were atypical or no correlation of the clinical symptoms and the results of the exams were present, a more detailed biochemical and microbiological diagnostics was performed, as well as targeted functional tests and imaging test like: capillaroscopy, scintigraphy as well as computer tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) of the defined area of the body. In case of an elevated acute phase reactants and of an abnormal blood count, a bone marrow biopsy was performed.

## RESULTS

In the analysed group of patients, according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10), a neoplastic disease was suspected in 19 children (in 12 girls [63%] and in 7 boys [37%]) at a different age (average age 10.2 years) [9].

In 17 patients, the initial diagnosis of a neoplastic disease was confirmed: in 6 cases (31%) acute lymphoblastic leukaemia (ALL) was diagnosed, in another 6 cases (31%) malignant lymphoma (included 1 case of Hodgkin lymphoma), in 2 cases a primary bone tumour (1 benign and 1 malignant), in 1 case a malignant melanoma of the uvea, in 1 case a cavernous angioma of the eye-ball and in 1 case a vascular malformation within the spinal cord, imitating a solid tumour on the MRI, was diagnosed.

In 2 children, a changes suspected of the neoplastic character were revealed to be changes in the internal organs without any neoplastic characteristics. In 1 child, an organ non -neoplastic change was found (an atypical cyst of the spleen) and in 1 child during the rheumatoid diagnostic process an incidentaloma of the adrenal was found not related to the reported osteo-articular complaints.

The diagnosis of the neoplastic disease in the analysed group was more frequent in girls above the age of ten years while in boys there were two age related peaks: 3–5 years and 11–14 years. Lymphomas were more frequent



**Table 1.** Age and sex of children at the time of the diagnosis of the neoplastic disease

Age at the time of diagnosis	Boys	Girls
0–24 months	0	1
3–5 years	3	0
6–10 years	1	2
11–14 years	2	4
> 14 years	1	5

**Table 2.** The presents of the clinical syndromes in the medical history (at the time of admission to hospital)

Clinical symptom	Incidence
Pains, oedemas and contractions of the joints	14
Walking disorders	5
Fever	5
Paresis and muscles weakness	3
Vision deficiencies	3
Hepatomegaly and splenomegaly	3
Weakness	3
Back pains	2
Enlarged supraclavicular and axillary lymph nodes	2
Other (cumulatively)	12

in patients under the age of 10 years (4 cases) while leukaemia was diagnosed in patients at the age range of 2.5–14 years (6 cases). Results are presented in Table 1.

In patients in whom the diagnosis of a neoplastic disease was finally confirmed, the initial diagnosis had been: in 7 cases JIA, in 6 cases osteo-articular pains, and in 2 cases a reactive arthropathy had been suspected. In 3 cases, children had been referred due to vision deficiencies. In 1 of them a presence of the tumour within the eye-ball was previously suspected. 2 patients were referred for further diagnostics of the unspecified connective tissue disease.

The most common symptoms in the medical history were: joints pains (pains of the spine also included) and oedemas and contractions of the peripheral joints, walking disorders as well as fever and subfebrile temperature. The dominant complaints of the children at the time of starting the diagnostics are presented in Table 2

In laboratory tests, 10 patients had elevated acute phase reactants. In 4 patients in the peripheral blood count the hyperleukocytosis was detected. Anaemia and thrombocytopenia were observed in 3 patients and leukopenia

in 1 patients. 4 patients underwent bone marrow biopsy which confirmed the diagnosis of (ALL). In another 2 patients, changes in the peripheral blood count and clinical symptoms suggested a lymphoproliferative disease. Those children were transferred for further diagnostics to the Department of Oncology and Haematology in Cracow where the diagnosis of ALL was confirmed.

A raised level of the lactate dehydrogenase (LDH) was observed in 2 patients (1 with ALL and 1 with lymphoma).

None of the patients had elevated rheumatoid factor (RF) or positive antinuclear antibodies while one child was positive for HLA-B27 antigen.

Based on the performed imaging tests it was possible to detect changes suggesting a proliferative process in the solid organs, body cavities and joints including: liver, spleen, lymph nodes, mediastinum, hypaxial region, lumbar part of the spinal cord, pelvis, eye-ball.

Some patients received, due to different reasons, various treatment modalities: 10 children before admission to the rheumatoid diagnostics were treated in the outpatient unit with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAD) and 5 children received antibiotics due to an infection of the upper respiratory tracts.

In 2 patients, who presented with fever and joints pains, prior to diagnosing a neoplastic disease a reactive arthritis was suspected. 1 of the patients fulfilled the diagnostic criteria of rheumatoid fever and the second was positive for IGG, IGA and IGM class antibodies against *Yersinia enterocolitica* and received a targeted antibiotic therapy.

In one patient two weeks before the diagnosis of a primary malignant bone tumour within the wing of ilium, Sulfasalazine was added to the treatment due to the suspicion of spondyloarthropathy.

A Hodgkin lymphoma was diagnosed in a child with suspicion of JIA who has been treated with NSAD. At the time of diagnosis this child had a fulminant exacerbation of the osteo-articular pains with concomitant urticarial-type skin changes within the knees and ankle joints and night sweats. A neoplastic disease (ALL) in the courses of the previously diagnosed JIA was diagnosed in one patient with Down syndrome who had been treated with methotrexate (MTX) and prednisone (dose gradually reduced) for one year. The main cause of the admission to hospital of this patient were walking disorders and pronoun-

ced joints pains as well as skin pallor, apathy and weakness. The laboratory tests revealed anaemia and thrombocytopenia which had been progressing for two months.

In 2 cases, children had been treated in the past due to a neoplastic disease. One child had a rheumatoid diagnostics due to walking disorders. A year before the admission this child completed a treatment of the tumour of the temporal lobe (xantastrocytoma pleomorphicum). The child was finally diagnosed to have a vascular malformation in the spinal cord. In another patient, who had been diagnosed 4 years earlier to have an anaplastic gigantocellular lymphoma within the pelvis (ALCL) and who had been recently admitted due to bilateral vision deficiencies, finally a tumour in the optic chiasm was found.

In 2 patients referred for a rheumatoid diagnostics (1 with the suspicion of the systemic JIA [s-JIA], 1 with hip joint pains associated with fever and chronic leukopenia), the previously performed diagnostic of the neoplastic disease was negative: the first patient, finally diagnosed with non-Hodgkin lymphoma, had had a bone marrow biopsy a month earlier — leukaemia was excluded; in the second patient, finally diagnosed with ALL, the initial diagnosis was a transient coxitis.

The most common symptoms of the osteo-articular system reported by the children referred for rheumatoid diagnostics (pains, oedemas, contractions of the joints, fever) had persisted on average for 4 months before the admission to the hospital. In 6 cases the symptoms were characterized by a rapid course, a short history or were correlated with the intensification of the main disease. The time from the symptoms onset to the start of the diagnostics are presented in Table 3.

## DISCUSSION

According to the data from literature, neoplasms are significantly less common in

children than in adults but make up an important percentage of the morbidity in children, lead to a more dynamic disease course than in adults but also respond better to treatment and have a higher rate of stable cures — 75% [1].

Similarly to the results of data analyses by us the most commonly diagnosed neoplasms in children are neoplasms of the hematopoietic system, mostly leukemias, and followed by neoplasms of the central nervous system and lymphomas. The incidence of the hematopoietic system neoplasms is comparable in both sexes with a slight predominance of morbidity in males (4 : 3), more pronounced in lymphomas and less pronounced in leukemias [1, 4, 10].

ALL is the most frequent leukaemia type diagnosed in children (80%). The incidence in the children population reaches about 3.8–4 : 100 000 per year. The peak incidence happens between the second and 7th year of life [4, 11].

Non-Hodgkin lymphomas are diagnosed mostly in elderly children (5–15 yrs.) while Hodgkin lymphoma is more common in patients aged over 15 years [1].

Bone tumours constitute a small percentage of the neoplasms in children, however they are the third most frequent neoplasm in children aged above 10 years, are more common in boys and, in the majority of cases, have a benign character. The primary malignant bone tumours constitute 2–5% of the neoplasms in children under 15 years and 7% in children older than 15 years [12, 13].

Among the malignant bone tumours in this age group two types of neoplasm dominate — osteosarcoma (about 4.8 : 100 100 per year) and the less frequent Ewing's sarcoma (2 : 100 000 per year) [1].

In our analysis neoplasms of the hematopoietic system were most commonly diagnosed however the incidence of ALL and lymphomas was comparable (6 : 6 cases). Lymphomas and both type of malignant bone tumours were more often diagnosed in females what somewhat deviate from the literature data. The incidence of ALL and lymphoma in both sexes are presented in Table 4.

In the majority of cases, lymphoma was diagnosed in patients older than 10 years (4 cases) and ALL in children in the age range 2.5–14 years (6 cases).

The mentioned discrepancies between presented data and the literature may stem from analysing only a selected group of patients compared to the general population.

**Table 3.** Time from the onset of the "rheumatoid" symptoms to the final diagnosis of the neoplastic disease

Onset of symptoms	Number
Up to 14 days	6
Up to 1 month	1
1–6 months	10
> 6 months	1
No data — incidental diagnosis	1

**Table 4.** Type of diagnosed neoplasm depending of the patients sex

Type of neoplasm	Boys	Girls
Acute lymphoblastic leukaemia (ALL)	4	2
All Lymphomas	1	5
Others	2	5

However, this discrepancy only accentuates the importance of a precise and detailed differential diagnostics of the rheumatoid diseases group in order to avoid to overlook diagnosing neoplastic diseases imitating a systemic connective tissue disease. Osteo-articular system pains, walking disorders as well as oedemas of the joints associated with fever or subferil temperature are observed in 35–40% of children suffering from acute, especially in the early phase of the disease [14].

These symptoms may result from an anatomic or functional tissues injury as well as from autoimmunological disorders resulting in demineralization of the bones and in joints pains [15].

Same of the diagnosed cases were characterised by an atypical or fulminant course of the disease, by not meeting the diagnostic criteria of the suggested disease or by inadequate for the diagnosis or child condition, results of the supplementary tests.

In children admitted to diagnose unilateral vision deficiencies, an eye-ball tumour had been previously diagnosed and the patients had been referred for further holistic diagnostics. In the rheumatoid practice, uveitis is a dangerous and frequent complication of the arthritis in JIA. The frequency of this dangerous complication is estimated to about 11.6% (range from few to even 30% in the whole JIA population) [16, 17].

The suspicion of uveitis should be always considered in children with concomitant visual deficiencies and osteo-articular complaints. The uveitis is usually clinically silent so called “uveitis frigida” and presents mostly with the weaken vision acuity.

This symptom may anticipate the appearance of the other syndromes of JIA even in 10-13% of patients [18].

Following the data from the literature, the incidence of JIA reaches about 1 : 1000 children in the whole world and may fluctuate from a few to even 400 cases per 100 000 with a frequency of new cases of 6–10 : 100 000. The incidence differ in the various regions of the world — it is higher in North America and

in Europe compared to Asia and Africa. The current incidence in Poland is about 10 : 100 000 per year [17, 19, 20].

According to studies, the risk of having a childhood neoplasm is 2–4 times higher in patients diagnosed with JIA [20–22].

Based on the literature and the current scientific papers, the treatment of JIA with disease modifying drugs, mostly with methotrexate or TNF-alfa inhibitors, doesn't increase the incidence of developmental age neoplasms [20, 23, 24].

As indicated in the summary of product characteristic, administration of methotrexate may cause among other side-effects, myelotoxicity — often leukopenia, thrombocytopenia, anaemia or pancytopenia, which are not caused by the neoplastic disease [25].

Despite the presented results and the character of the department in which the aforementioned analysis was made, the occurrence of the neoplastic disease (ALL) during the treatment of the previously diagnosed JIA, was confirmed only in one 2.5 years old boy treated with methotrexate and prednisone, who had been treated for one year for JIA — a polyarticular type. This patients had also Down syndrome in which the risk to develop leukaemia before the age of 10 reaches 1% [10, 26].

Based on the performed study we can present a hypothesis that the incidence of the neoplastic disease is significantly higher in children undergoing a differential diagnostics of the suspicion of the systemic connective tissue diseases than in the singular cases of patients with previous ‘rheumatoid’ diagnosis.

## SUMMARY

The rheumatoid diagnostics of systemic connective tissue diseases in children constitute an important challenge, demanding experience, accuracy and diligence during the analysis of the clinical data. The differential diagnostics of the rheumatic diseases in children usually causes many problems due to lack of characteristic symptomatology of each disease entity. An extremely important feature is the similarity of the clinical symptoms, especially from the musculoskeletal system in the neoplastic diseases, to the typical complaints reported by children with rheumatoid diseases. The start of the neoplastic process may present a rheumatoid ‘camouflage and imitate the inflammatory connective tissue diseases. That's why in each atypical case a neoplastic disease should be ruled out.

1. Perek D. Choroby nowotworowe u dzieci. W: Kawalec W. (red.). *Pediatrica. PZWL, Warszawa* 2015.
2. Dzieci w Polsce w 2014 roku, charakterystyka demograficzna. GUS, czerwiec 2015.
3. Podstawowe dane demograficzne o dzieciach w Polsce. GUS, maj 2014.
4. Kowalczyk J.R. Choroby układu krwiotwórczego. W: Kawalec W. (red.). *Pediatrica. PZWL, Warszawa* 2015.
5. Romicka A., Rostropowicz-Denisiewicz K. (red.). *Zapalne choroby reumatyczne w wieku rozwojowym. Elamed, Katowice* 2010.
6. Żuber Z. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. *Pediatrica po Dyplomie* 2012; 2: 23–32.
7. Rutkowska-Sak L. i wsp. Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. *Reumatologia wieku rozwojowego*. *Reumatologia* 2012; 50: 146–161.
8. Rutkowska-Sak L. (red.). *MIZS — nie tylko nowości. Termedia, Poznań* 2014.
9. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, Rewizja Dziesiąta, ICD-10. Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne Vesalius, Kraków 1994.
10. Stachowicz-Stencel T., Krawczyk M., Balcerska A. Wczesna diagnostyka choroby nowotworowej u dzieci. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2010; 4: 431–437.
11. Brix N., Rosthøj S., Herlin T. i wsp. Arthritis as presenting manifestation of acute lymphoblastic leukaemia in children. *Archives of Disease in Childhood* 2015; 100: 821–825.
12. Özkan E.A., Göret C.C., Özdemir Z.T. i wsp. Pattern of primary tumors and tumor-like lesions of bone in children: retrospective survey of biopsy results. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015; 8: 11543–11548.
13. Eyre R., Feltbower R.G., Mubwandarikwa E. i wsp. Epidemiology of bone tumours in children and young adults. *Pediatric Blood & Cancer* 2009; 53: 941–952.
14. Niedźwiecki M., Płoszyńska A., Maciejka-Kapuścińska L. i wsp. Maski kliniczne chorób rozrostowych układu krwiotwórczego u dzieci — prezentacja przypadków. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2009; 3: 143–153.
15. Postępski J., Majcher A., Opoka-Winiarska V. i wsp. Objawy reumatologiczne jako przepowiadające schorzenia nowotworowe — obserwacje własne. *Wiadomości Lekarskie* 2007; 9–10: 422–428.
16. Clarke S.L., Sen E.S., Ramanan A.V. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2016; 14: 27.
17. Sen V., Ece A., Uluca Ü. Evaluation of children with juvenile idiopathic arthritis in southeastern Turkey: a single center experience. *Hippokratia* 2015; 19: 63–68.
18. Kita K., Sierakowski S., Średzińska-Kita D. i wsp. Występowanie wybranych genów HLA klasy I i II predysponujących do rozwoju młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci z idiopatycznym zapaleniem błony naczyniowej oka. *Reumatologia* 2010; 48: 385–390.
19. Żuber Z., Kania U., Król-Zdechlikiewicz A. Analysis of clinical symptoms and laboratory profiles in children with juvenile idiopathic arthritis in Malopolska region (Poland) in the years 2007–2010. *Macedonian J. Med. Sci.* 2014; 7: 56–61.
20. Kok V.C., Horng J.-T., Huang J.-L. i wsp. Population-based cohort study on the risk of malignancy in East Asian children with Juvenile idiopathic arthritis. *BMC Cancer* 2014; 14: 634.
21. Nordstrom B.L., Mines D., Gu Y. i wsp. Risk of Malignancy in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis Not Treated With Biologic Agents. *Arthritis Care & Research* 2012; 64: 1357–1364.
22. Simard J.F., Neovius M., Hagelberg S. i wsp. Juvenile Idiopathic Arthritis and Risk of Cancer — A Nationwide Cohort Study. *Arthritis & Rheumatism* 2010; 62: 3776–3782.
23. Ruperto N., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis and malignancy. *Rheumatology* 2014; 53: 968–974.
24. Beukelman T., Haynes K., Curtis J.R. i wsp. Rates of Malignancy Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis and Its Treatment. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 1263–1271.
25. Żuber Z., Turowska-Heydel D., Sobczyk M., Mężyk E. Methotrexate efficacy and tolerability after switching from oral to subcutaneous route of administration in juvenile idiopathic arthritis. *Reumatologia* 2016; 54: 19–23.
26. Mazurczak T. Genetyczne uwarunkowania chorób. W: Kawalec W. (red.). *Pediatrica. PZWL, Warszawa* 2015.