

Małgorzata Kurbiel, Zbigniew Żuber

Rheumatology and Neurology Unit of the 2nd Department for Older Children, St. Louis Regional Specialised Children's Hospital in Kraków

Limping in children — insidious problem with various clinical manifestations

ABSTRACT

Limping in children is a quite common problem in pediatric practice and especially in rheumatology. It most often occurs as a sudden gait disorder accompanied by pain. The vast majority is a symptom of traumatic lesions and overload changes of lower limbs but also inflammatory and infectious diseases. However, some of the serious diseases may be more underhand, causing difficulties in carrying out proper

diagnosis and early recognition of the disease. The delay in the implementation of effective treatment often has a huge impact on the further course of the disease and therefore also the prognosis and efficiency of the patient. On a clinical example, we show the patient's path from the first symptoms to diagnosis, indicating diagnostic traps and tools to solve problems.

Forum Reumatol. 2020, tom 6, nr 1: 23–31

Key words: limping; Ewing sarcoma; Lyme disease; clinical features; diagnostic; treatment

CASE REPORT

A girl aged eight-and-a-half-year was admitted to the Rheumatology and Neurology Unit of the 2nd Department for Older Children, St. Louis Regional Specialised Children's Hospital in Kraków with a six-week history of limping and left hip pain (from the beginning of July, 2018). Due to sudden left hip pain that occurred two days earlier, the girl presented herself with her mother to the emergency department of their local hospital. She was urgently admitted to paediatric department due to severe pain hindering walking.

The girl was admitted to the hospital in good general condition with slightly elevated body temperature and limping on the left lower limb due to the left hip pain. Her medical history revealed that she had been bitten twice by ticks that summer. Laboratory testing showed elevated levels of acute phase markers: C-reactive protein (CRP) — 71.1 mg/l and erythrocyte sedimentation rate (ESR) — 62 mm/h. Antistreptolysin O titre (ASO) was 302 IU/l, that means twice the normal level. Complete blood count revealed mild leu-

cocytosis of 12,400/ μ l with neutrophilia and reduction of the following red blood cell parameters: haemoglobin and the mean corpuscular volume (MCV). The test for rheumatoid factor (RF) was negative, alkaline phosphatase activity was within the normal range for the age. Vitamin D concentration was deficient. Throat swab culture showed normal bacterial flora growth. Testing for reactive arthropathies demonstrated that the disease was not caused by mycoplasmas. The girl was found to be IgM-positive and IgG-negative in the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for antibodies against *Borrelia burgdorferi* but the confirmatory Western blot test result was positive for IgM (4/7 points). No abnormalities were found in the X-ray or ultrasound examinations of the hip joints and abdominal cavity. Based on the severity of pain, hip joint dysfunction and abnormal laboratory findings, the child was diagnosed with borreliosis and she was given treatment with amoxicillin at 50 mg/kg/day in two divided doses, according to therapeutic standards, and permanent anti-inflammatory medication. During subsequent days, the inflammatory markers slightly decre-

Correspondence address:

dr hab. n med. Zbigniew Żuber,
prof. nadzw.
Clinical Ward for Older Children
with Neurology and Rheumatology
subdivision at the
St. Louis Regional Specialised
Children's Hospital
ul. Strzelecka 2, 31–503 Kraków
tel.: +48 12 61986 30
fax: +48 12 619 86 81
e-mail: zbyszekzuber@interia.pl

ased (CRP 64.5 mg/l, ESR 50 mm/h), fever resolved, pain diminished and a small gait improvement could be observed. The patient was discharged on the seventh hospital day on the treatment regimen including continuation of antibacterial therapy and ibuprofen for three weeks. Transient improvement was observed during follow-up visits in outpatient clinic; reduced pain with less pronounced limping.

After two weeks of the recommended therapy and the transient improvement, the girl started limping on the left limb again and she reported more intense pain of the left hip and accompanying intermittent pain in the left knee, so the general practitioner referred her to a hospital again. The patient was admitted to paediatric department of the same hospital. On admission the patient suffered from severe left hip pain that hampered correct loading of each lower limb and she was suspected of recurrent inflammation of the left hip joint. An in-depth interview revealed that the patient had had a bike fall a week before and she bounced on a trampoline regularly; it could contribute to overload injuries and the severity of symptoms. Laboratory testing again showed elevated levels of acute phase markers: CRP 38.31 mg/l and ESR 66 mm/h, whereas the level of procalcitonin was normal. Complete blood count revealed thrombocythemia and reduced red blood cell parameters as during the previous hospital stay. Ultrasonographic examination of the hip joints was repeated and this time, a scanty exudate was observed on the left side. There were no signs of synovitis or other pathological changes. Since it was impossible to determine the exact cause of symptoms and their effective reduction, the mother the mother requested her child's discharge on the second day of hospitalization. The patient was prescribed anti-inflammatory treatment with naproxen at 10 mg/kg twice a day for 10 days, control of inflammatory markers was recommended and if the symptoms persisted, diagnostic tests should have been broadened.

When the anti-inflammatory treatment was discontinued, the severe left hip pain returned together with difficulties in walking, so the mother decided to consult a specialist at the Rheumatological Outpatient Clinic urgently. The girl was immediately referred to hospital due to the severity of symptoms and suspected hip joint inflammation. Next day, the patient was admitted to our hospital with almost 1.5-month history of intermittent left hip pain and limping on the left lower limb.

Furthermore, she reported intermittent pain in the left knee. Morning joint stiffness was not observed. Pain occurred mainly during movement but also at rest or at night, however analgesia was not required. The history of injury was unclear and there was no history of weight loss, fevers or rashes. The girl had been healthy so far, she had not received any chronic therapy except from the treatment of borreliosis last month. Due to frequent infections in the past and allergies to house dust mites and cats' fur, the girl attended an allergy outpatient clinic. Furthermore, from time to time she was consulted at an otolaryngologic outpatient clinic due to suspected hearing loss.

On admission, the patient's condition was moderate. She was suffering, with low mood, no fever, normosthenic body type with BMI 17.2 kg/m², 10th centile for height, between 25th and 50th centile for weight. Physical examination showed a slight asymmetry of the body contour in the pelvic area and differences in the density of tissues forming the pelvic girdle when comparing the left and right sides. In the clinical assessment of the musculoskeletal system, the girl walked with an antalgic gait, which aimed to reduce weight bearing on the left limb. Furthermore, the pain significantly limited abduction and adduction of the left hip joint during both active and passive movements of the left lower limb. No other movement limitations or contour widening of the remaining joints could be seen. Cardiovascular system within normal limits, except for slightly elevated blood pressure (128/95 mm Hg). No enlargement of liver or spleen was found on abdominal palpation; deep palpation revealed abdominal painful compression in the left lower quadrant in the absence of peritoneal symptoms or pathological resistances. Respiratory assessment revealed hypertrophy of tonsils and slightly reddened palatopharyngeal arches. Over the lung fields, symmetrical vesicular murmur and resonant sound on percussion on both sides could be observed. Peripheral lymph nodes non-enlarged, skin pale and unchanged.

Results of the following laboratory tests were abnormal: as previously, elevated inflammatory markers (CRP 55 mg/l, ESR 36 mm/h), mild leucocytosis of 12,110/ μ l (laboratory reference for the age is up to 11,700/ μ l) accompanied by neutrophilia and thrombocytosis (438,000/ μ l), MCV below the lower limit of normal with the remaining red cell parameters within the normal ranges, furthermore, a slight-

ly elevated hyperuricaemia of $321.84 \mu\text{mol/l}$ was found. Transaminases, gamma-glutamyl-transferase (GGT) and renal function parameters were within normal ranges. The thyroid hormonal profile was normal. The test for RF was negative, the levels of lactate dehydrogenase (LDH), alkaline phosphatase and vitamin D were normal, as well as blood electrolytes (ionogram). Infection with the hepatitis B virus (HBV) was excluded and testing for Lyme borreliosis was repeated. The patient was found to be very highly positive for IgM and negative for IgG antibodies (ELISA). At that time, the result of the confirmatory Western blot test was still being analysed, as well as most results of tests for reactive arthropathies, genetic testing for the HLA B27 antigen and antinuclear antibodies (ANA).

Diagnostic imaging. First, ultrasonographic assessment of the hip joints was performed. It revealed acetabular asymmetry with uneven periosteal course of the acetabular rim on the left side and swelling of the soft tissues of the acetabular region with dilation of the iliopsoas muscle and heterogeneous surrounding tissues (seen in the echogram) in the absence of exudate in the joint on the same side. Ultrasound image of the right side showed no pathology (Figures 1–3). This worrying clinical picture of the hip area with pathological changes of the iliac wing demonstrated an urgent need for an in-depth diagnosis based on imaging techniques. Contrast-enhanced computed tomography (CT) imaging with 3D reconstruction of pelvis and hip joints was performed (Figure 4A, B).

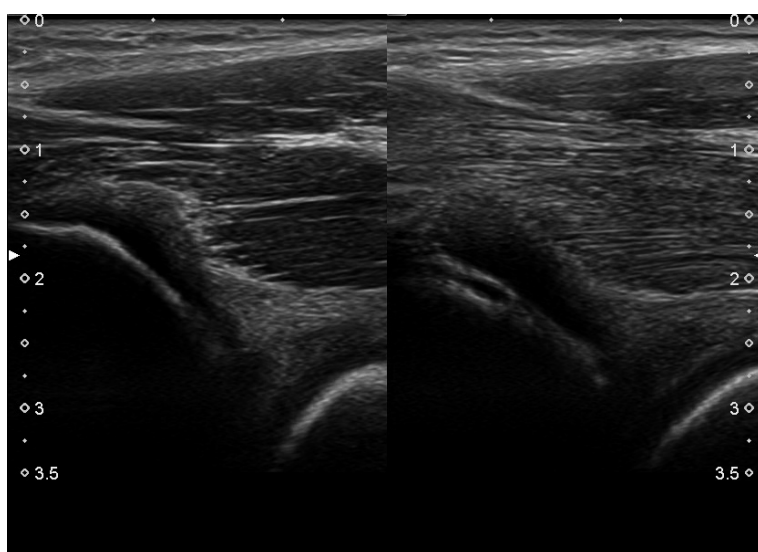


Figure 1. Left hip joint with visible osteolysis and structural disturbances of the iliopsoas muscle (Ultrasound)

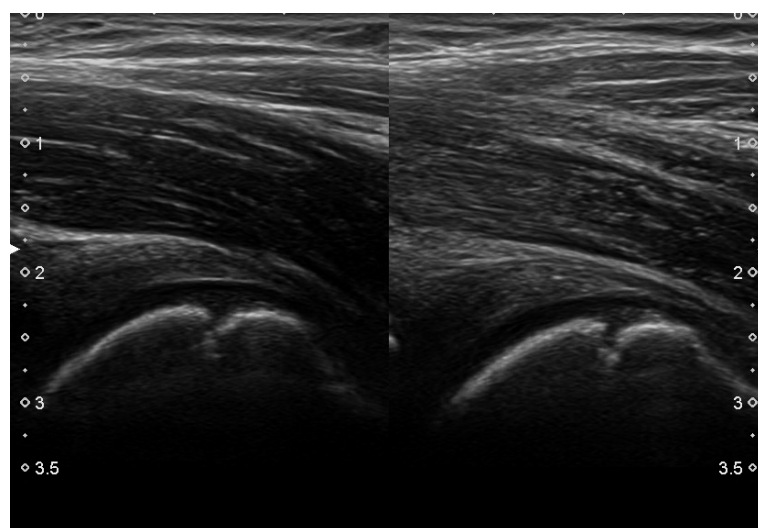


Figure 2. Left hip joint with visible uneven periosteal course of the acetabular rim on the left side and swelling of the soft tissues of the acetabular region (Ultrasound)

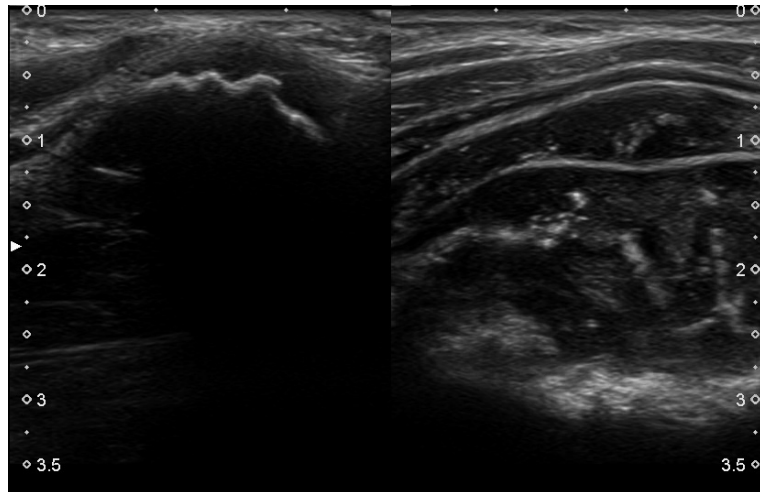


Figure 3. Right and left hip joints with significant structural disturbances (Ultrasound)

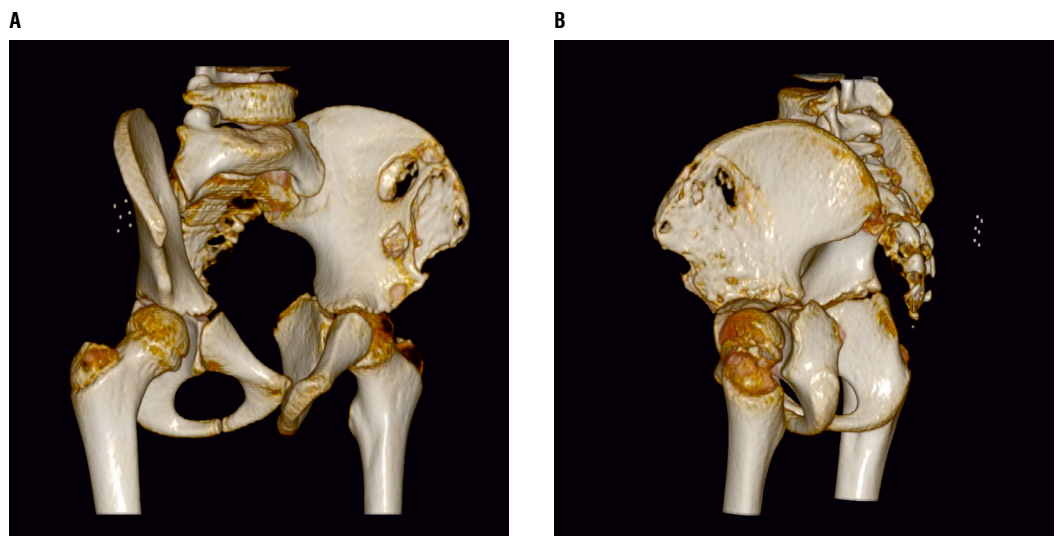


Figure 4A, B. 3D reconstruction of CT scans

The CT scans showed an irregular, mainly osteolytic 77×50 mm lesion with permeation, located within the anterior part of the wing of ilium and the mid-lateral part of the body of ilium, on the left side of the body. The lesion showed diffuse periosteal reaction resulting in thinning and segmental cortical destruction, with Codman triangle and spicules accompanied by irregular osteosclerotic foci and tissue mass with areas of necrotic oedematous changes adhering to the inner and outer surfaces of the wing of ilium and to the outer surface of the body of ilium, with infiltrations of the gluteus muscles medius and minimus and calcifications (Figures 5, 6). Osteolysis occurred also in the lateral part of the acetabular roof leading to significant cortical thinning of the ilium. These changes could be observed by ul-

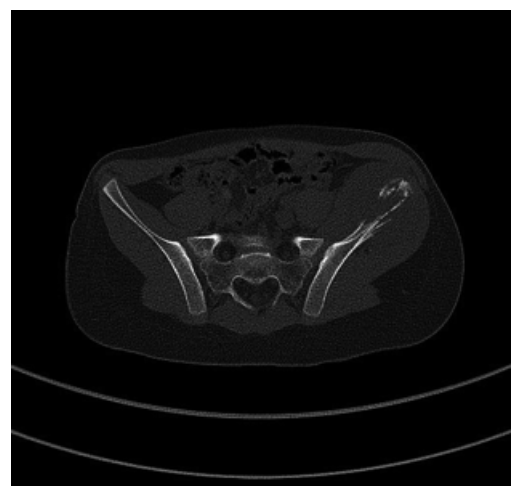


Figure 5. Lesser pelvis with visible osteolysis, pathological tissue mass and asymmetry of the body contour between the left and right sides (CT)

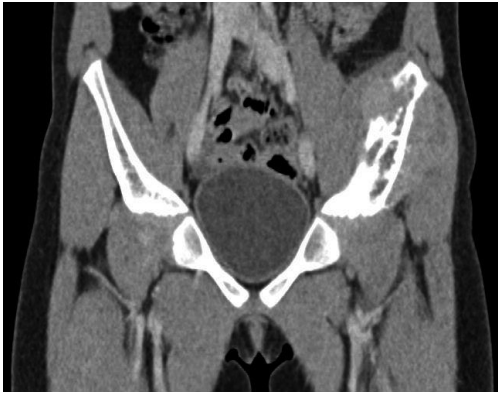


Figure 6. Visible osteolysis and pathological tissue mass (CT)

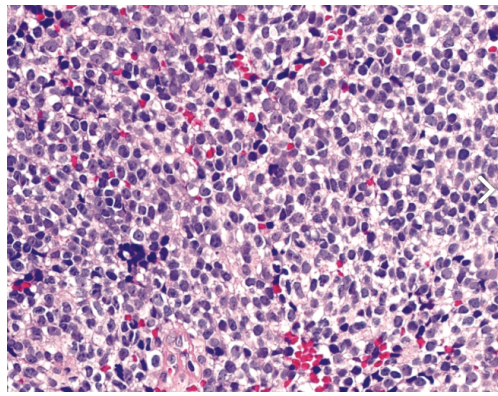


Figure 8. Ewing sarcoma-histopathology



Figure 7. Chest X-ray examination, oval shadows (arrows)

trasound imaging (Compare figures 1, 2 and 4, 7). Furthermore, a small amount of interloop fluid was found in the lesser pelvis. Lymph nodes visible on ultrasound scanning were non-enlarged. The observed lesions fully corresponded to a proliferative process within the iliac bone but differentiation between Ewing sarcoma (ES) and osteosarcoma (OS) was necessary.

X-ray chest examination revealed an oval shadow, 10 × 4 mm in size, in the lower field of the left lung close to the costophrenic angle which could have been a metastatic lesion. After a thorough analysis, a second slightly larger oval shadow was detected in the central field of the left lung (Figure 8, arrows). Ultrasound abdominal imaging showed mild hepatomegaly with heterogeneous liver parenchyma and perivascular oedema observed on echogram. Both the child and her parents were provided with the care of a psychologist. On the 5th day of hospitalization, the girl was moved to the Department of Paediatric Oncology

and Haematology, University Children's Hospital of Kraków. After she had been discharged from our hospital, we obtained the missing test results. Testing for *Yersinia enterocolitica* IgM antibodies gave equivocal result whereas the result of Western blot analysis for IgM antibodies against *Borrelia burgdorferi* was negative. Infections with *Chlamydia trachomatis* or *Mycoplasma pneumoniae* were excluded. ANA or the HLA B27 antigen were not found.

The following examinations were performed in the Department of Paediatric Oncology and Haematology: histopathological evaluation of a specimen taken from the tumour, together with molecular genetic typing and bone marrow trepanobiopsy. Furthermore, diagnostic imaging was extended with magnetic resonance imaging (MRI) of the pelvis, computed tomography (CT) of the brain, abdominal cavity, lesser pelvis and chest and scintigraphic examination using Tc99m and PET/CT. Finally, Ewing sarcoma was diagnosed with EWSR 1 translocation and lung metastasis, without involvement of other bones, bone marrow, abdominal organs or brain. The girl was qualified for preoperative chemotherapy according to the EWING 2008 protocol (vincristine, ifosfamide, doxorubicin and etoposide) containing 6 cycles at 21-day intervals. Currently the patient is receiving induction chemotherapy and using a wheelchair. The time from the first symptoms to diagnosis was about 10 weeks.

DISCUSSION

Limping is a deviation from the normal age-appropriate pattern of gait resulting in laborious, interrupted and asymmetric walking. It is most often a symptom of acute, acquired pathologies, mainly injuries, manifested by

Table 1. Causes of gait abnormalities according to age

	Painful	Painless
Age 1–3	Osteomyelitis, septic joint inflammation Transient synovitis of one joint Fractures in “small children” Discitis Malignancies Rheumatic disorders Battered Child Syndrome Malignancies	Developmental hip dysplasia Neuromuscular disturbances (cerebral palsy, CP) Unequal limb length
Age 4–10	Osteomyelitis, septic monoarthritis, myositis Transient synovitis of one joint Injuries and overload changes Rheumatic disorders Discitis Malignancies	Osteomyelitis, septic monoarthritis, myositis Transient synovitis of one joint Injury Rheumatic disorders Discitis Malignancies
Age over 10	Osteomyelitis, septic monoarthritis Injuries and overload changes Rheumatic disorders Slipped capital femoral epiphysis: acute, unstable Malignancies	Slipped capital femoral epiphysis: chronic, stable Developmental hip dysplasia: acetabular dysplasia Unequal limb length Neuromuscular disturbances

pain, at least in the initial stages of a disease. In some cases limping can result from foetal abnormalities including genetic disorders and will occur later on when the child begins to stand and walk. Limping is a consequence of pain, body deformities or muscle weakness suggesting an underlying pathology of one or more of the following systems: osteoarticular, muscular or nervous, both central and peripheral, which are responsible for the control of body posture and correct gait [1–4].

There are many disorders that lead to abnormal gait but first the most common causes should be excluded, in children and adolescents such as: traumatic or overload injuries and infections. Patients should be thoroughly monitored, their medical history taken carefully and full physical examination should be performed as accurately as possible and followed by appropriate laboratory and imaging evaluations. It is extremely important not to overlook diseases that, if not treated, may contribute to worsening of the patient’s condition and prognosis [5–8].

When searching for the cause of a patient’s condition, physicians should remember that not all diseases are equally common in all age groups (Table 1). For example, slipped capital femoral epiphysis (SCFE) is typically found in boys over the age of 11, whereas Legg-Calvé-Perthes disease (LCPD), also known as avascular necrosis of the femoral head, attacks mainly children between the ages of 4 and 10. A proliferative process should be consid-

ered especially in children aged 4 to 10, these can be tumours of the central nervous system, leukaemias, neoplasms of soft tissues or bones, as it happened in our patient. She developed a neoplasm belonging to the Ewing Family of Tumours (EFTs). These tumours consist of small, round, poorly differentiated cells [9–12]. The EFT group includes:

- skeletal Ewing sarcoma,
- extraskeletal Ewing sarcoma,
- primitive neuroectodermal tumour (PNET),
- neuroepithelioma,
- Askin tumour — Ewing sarcoma of the chest wall,
- atypical Ewing sarcoma.

Ewing tumours share some common features: similar microscopic appearance with small, round, blue, poorly differentiated cells (Figure 8) and translocation t (11; 22) in all EFTs in about 90–95% of cases. The FLI1 (Friend leukaemia virus integration 1) gene translocates from its original position on chromosome 11 to the EWS (Ewing sarcoma) region on chromosome 22. FLI1 regulates the activity of other genes. Function of the EWS gene and protein is not clearly understood but it is known that fusion of the EWS and FLI1 genes results in the expression of a protein which is involved in oncogenesis of Ewing sarcoma [13–14].

Ewing sarcoma is most often found in people between the ages of 10 and 20, more frequently in Caucasian boys. ES is the sec-

ond most common bone cancer diagnosed in children after OS (OS 56%, ES 34%). In Poland, the annual incidence of ES within the paediatric population is estimated to range between 1.6 and 2.9 new cases per million, i.e. 20–25 new patients. Unfortunately, in more than a half of patients, at the time of diagnosis metastatic changes are found, most commonly in the lungs, followed by other bones, lymph nodes and bone marrow [15–19].

Primary bone ES accounts for 87% of cases and is most often located in long bones (femur or humerus) or pelvis but may also appear in other bones such as in the spine, ribs or skull. Since Ewing sarcoma clinically mimics an inflammatory condition, it is often misdiagnosed as either osteomyelitis or arthritis [4, 17]. The most common symptoms include:

- local pain and swelling,
- limping caused by pain,
- fever,
- fatigue,
- weight loss,
- hyperleucocytosis,
- elevated ESR,
- pathological fractures.

In the diagnosis of Ewing sarcoma, the most valuable laboratory aid are: complete blood count, determination of the levels of LDH and inflammatory markers, especially ESR. These parameters are also of great prognostic significance. Leucocytosis and elevated inflammatory markers are common symptoms of a pathological process, but they lack specificity and are primarily associated with an ongoing inflammation. Sometimes leucocytosis is accompanied by anaemia.

Prognosis depends mainly on whether the cancer produced distant metastases that could be seen at the time of diagnosis. Further indicators of poor prognosis are:

- male sex,
- age under 12,
- tumour size 200 ml or more at the time of diagnosis,
- primary tumour located in the pelvic bone,
- anaemia,
- elevated blood lactic dehydrogenase,
- local radiotherapy-only approach,
- poor response to cytostatic agents.

Initial diagnosis of bone tumours is based on imaging (X-ray, CT, sometimes ultrasound, as described above) of the painful or swollen area, followed by MRI, to determine the exact size of the lesion, its borders and the degree of

infiltration of the surrounding tissues. These data are very important in deciding whether the operation could be performed safely and what would be its scope. The assessment of the response to induction therapy can be made only by comparing the pre- and postoperative results of diagnostic imaging. Determination of the exact type of tumour is done by biopsy. The collected tissue specimens are evaluated using histopathological techniques and the required microscopic, immunohistochemical and cytogenetic methods. Together with these examinations, detailed diagnostic imaging is carried out in order to detect metastases and for the purposes of cancer staging, since the presence of metastases at the time of diagnosis is the most important prognostic factor. Therefore, computed tomography or PET/CT of the chest and MRI of the head are carried out. In order to detect small metastases in the entire body, scintigraphic imaging is used or whole-body MRI screening as a more efficient technique.

In case of operable tumours, the treatment is based on induction neoadjuvant chemotherapy according to the EWING 2008 protocol (vincristine, ifosfamide, doxorubicin and etoposide) containing 6 cycles at 21-day intervals, followed by tumour excision with a proper margin of healthy tissue. If it is possible, a sparing surgery is performed with bone reconstruction using endoprosthesis or bone grafting. Mutilating surgical procedures are performed less often. The next step is complementary chemotherapy containing 8 cycles of vincristine, actinomycin D and ifosfamide or cyclophosphamide, depending on the patient's sex, disease advancement and the response to treatment. Chemotherapy is often combined with radiotherapy, especially when the primary tumour is large, has a specific location (spine, pelvis or skull), when the tumour removal is incomplete or in the presence of inoperable metastases. In case of distant metastases, it is the proper time for their surgical excision. Particularly good results can be achieved for metastases to the lungs [20, 21].

From 1975 to 2010 the survival rate increased by more than 50% and during a 5-year follow-up is approx. 60–78%, depending on the patient's age. In a study published in 1999 by the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study (EICESS), a 3-year survival rate of patients with a localized tumour was 66%, in patients with pulmonary metastases — 43% and in individuals with disseminated

disease — only 29%. According to the Polish National Cancer Registry, the figures are 45% and 20%, respectively [20–23].

In our patient, inflammation of the hip joint was suspected, that is not unusual because Ewing sarcoma mimics an inflammatory condition. Therefore, the initial diagnosis was Lyme arthritis.

Lyme borreliosis is a disease caused by spirochetes *Borrelia burgdorferi sensu lato* (in Poland these are: *B. burgdorferi*, *B. garinii*, *B. afzelii*), spread by ticks of the genus *Ixodes*. Lyme disease affects multiple organs: skin, joints, nervous system and heart. Diagnosis of Lyme borreliosis should be based on the presence of one of the following symptoms:

- erythema migrans (expanding rash, EM),
- Borrelial lymphocytoma (BL),
- acrodermatitis chronica atrophicans (ACA),
- Lyme arthritis (LA),
- Lyme carditis (LC),
- Neuroborreliosis.

Two-step diagnostic protocol for Lyme borreliosis (cases without erythema migrans):

- I. Specific anti-Borrelia antibodies, either IgM or IgG depending on the clinical presentation, should be demonstrated using the ELISA technique
- II. In patients with positive or equivocal results, Western blot testing should be performed

Both tests are complementary. ELISA has a high sensitivity and low specificity and Western-blot — high specificity, but lower sensitivity. The IgM antibodies can be detected as early as in the second week of the disease but more often after a few weeks. At an early stage of borreliosis, if ELISA gives a positive and Western blot negative result, it should be considered to repeat the latter test after another 2–4 weeks. Patients presenting erythema migrans can be diagnosed with Lyme disease without the need for blood tests, very often negative at that time. IgM antibody levels may be elevated for years regardless of how effectively the infection is eliminated, but they can also disappear spontaneously or after treatment. IgG antibodies are characteristic for the late borreliosis. False-positive results of antibody testing can be due to an autoimmune disease, infection with a virus belonging to the Herpesviridae family, EBV or other spirochetes. **Lyme borreliosis can neither be diagnosed nor treated based only on laboratory testing without clinical symptoms typical for this disease [24, 25].**

Joint fluid analyses are non-specific for Lyme borreliosis revealing only elevated leucocyte counts (up to 50,000/ μ l) with a predominance of neutrophils and increased protein concentration, therefore they are not performed for diagnostic purposes.

In the early stages (up to 6 months after infection) of Lyme arthritis (suspected in our patient) IgM antibodies are detectable in the patients' sera. Symptoms of this form of Lyme disease occur within a few weeks since a tick bite and include migrating pain in bones, joints, muscles and tendons.

Recurrent or chronic arthritis, recurrent pain in bones, joints or periarticular tissues are characteristic for late borreliosis. These clinical manifestations usually appear within two years after infection and grow over months and years with long periods of spontaneous remission. Lower limb joints are the most common site of involvement with not only pain but also other signs of inflammation such as swelling, increased warmth and redness of the skin. The ailments are typically asymmetrical. Exacerbations occur when moving the involved limb or when exudate accumulates within the joint space. Knee joint is most likely to be affected (90%), less frequently other large limb joints, whereas temporomandibular joints and small joints in the hands and feet only rarely are involved. The clinical course of Lyme arthritis is marked by multiple cycles of remission and exacerbation with a tendency to spontaneous resolution of symptoms. Furthermore, 40% of patients with erythema migrans develop flu-like symptoms with joint pain which tend to spontaneous resolution.

Antibiotic treatment for Lyme disease should be administered for at least 21 days. The regimen is selected according to the clinical presentation and the patient's tolerance. For subjects aged 12 or more, doxycycline is the first choice antibiotic, followed by amoxicillin, cefuroxime, ceftriaxone and cefotaxime. In patients with early Lyme arthritis, amoxicillin is recommended at 50 mg/kg daily in two divided doses for 14–28 days. There is no scientific evidence, either for antibiotic administration for several months, or for repeated treatment cycles. The efficacy of therapy is not assessed by serological tests, but only by the dynamics of the clinical manifestations [24, 25].

In the case of an ineffective repeated antibiotic therapy, carried out according to the recommendations, other causes of the condition should be considered and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or other symptomatic medication should be used.

CONCLUSIONS

Based on our thorough analysis we can conclude that the patient, despite positive results of serological tests for Lyme borreliosis, did not exactly meet the criteria for being diagnosed with this disease. Apart from the positive blood test results, in the early stages of Lyme disease with the involvement of joints, bones, muscles and tendons, migrating pain (i.e. in various areas) is also observed. In the late Lyme disease, the results for IgG antibody testing are usually positive and arthritis is preceded by recurrent ailments, whereas in our patient the level of IgG was low. The first diagnosis could not be verified during the second hospitalization due to the discharge from hospital based on the mother's request. This diagnosis was verified during the girl's stay at our department. The initial diagnosis of hip joint inflammation

confirms the frequently observed fact that this condition can mimic Ewing's sarcoma.

The case described above shows pitfalls and diagnostic difficulties that clinicians face when dealing with limping. In August 2018, the presented girl was a patient of the 2nd Department for Older Children with the Rheumatology and Neurology Units, St. Louis Regional Specialised Children's Hospital in Kraków.

SOURCE OF FIGURES

Medical documentation of patients of the Rheumatology and Neurology Unit of the 2nd Department for Older Children, St. Louis Regional Specialised Children's Hospital in Kraków and Özer E. Bone, Other bone tumors: Ewing sarcoma/primary or peripheral neuroectodermal tumor (PNET). Pathology-Outlines.com. 2019 January

References

1. Sawyer JR, Kapoor M. The Limping Child: A Systematic Approach to Diagnosis. *Am Fam Physician*. 2009; 79(3): 215–224.
2. Hill D, Whiteside J. Limp in children: Differentiating benign from dire causes. *J Fam Pract*. 2011; 60(4): 193–197.
3. Rush J.K., Thompson J.D. Limping Child, Medscape. <https://emedicine.medscape.com/article/1258835-overview> (Oct 16, 2017).
4. Kliegman R, Stanton B. *Nelson Pediatrics*. Elsevier U&P, Wrocław 2013.
5. Santili C, Júnior W, Goiano E, et al. Limping in Children. *Revista Brasileira de Ortopedia (English Edition)*. 2009; 44(4): 290–298, doi: [10.1016/s2255-4971\(15\)30156-7](https://doi.org/10.1016/s2255-4971(15)30156-7).
6. Hill D, Whiteside J. Limp in children: Differentiating benign from dire causes. *J Fam Pract*. 2011; 60(4): 193–197.
7. Naranje S, Kelly DM, Sawyer JRA. systemic approach to the evaluation of a limping child. *Am Fam Physician*. 2015; 92(10): 908–16.
8. Kumar V, Cotrani R, Robbins S. *Patologia Robbinsa*. Urban&Partner, Wrocław 2005.
9. Stachura J, Domagała W. *Patologia znaczy słowo o chorobie*. Wydawnictwo PAU, Kraków 2003.
10. Grier H. The Ewing family of tumors. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors. *Pediatric Clinics of North America*. 1997; 44(4): 991–1004, doi: [10.1016/s0031-3955\(05\)70541-1](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(05)70541-1).
11. Randall L, Calvert G. et al. Ewing's Sarcoma Family of Tumors (ESFT).
12. Tuziak T., Rodzina mięsaków Ewinga/PNET (prymitywne nowotwory neuroektodermalne), Monografia. <http://www.sarcoma.pl/pliki/Monografia/rozdzial27.pdf>.
13. Ohno T, Rao VN, Reddy ES. EWS/Fli-1 chimeric protein is a transcriptional activator. *Cancer Res*. 1993; 53(24): 5859–5863.
14. Rossow KL, Janknecht R. The Ewing's sarcoma gene product functions as a transcriptional activator. *Cancer Res*. 2001; 61(6): 2690–2695.
15. Krajowy Rejestr Nowotworów w Polsce. Min. Zdr. Warszawa. 2019.
16. Parvizi J, Kim G. Ewing Sarcoma. *High Yield Orthopaedics*. 2010; 169–170, doi: [10.1016/b978-1-4160-0236-9.00092-4](https://doi.org/10.1016/b978-1-4160-0236-9.00092-4).
17. <https://www.webmd.com/cancer/ewings-sarcoma#1> (11.03.2019).
18. <http://sarcomahelp.org/translate/pl-miesak-ewinga.html> (11.03.2019).
19. Goryń T, Szostakowski B, Pieńkowski A. Advances in bone reconstructions after sarcoma resection. *Oncol Clin Pract*. 2018; 14, doi: [10.5603/OCP.2018.0046](https://doi.org/10.5603/OCP.2018.0046).
20. Budny A, Litak J. et al. Ewing's Sarcoma. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017; 7(6): 265–272.
21. Bernstein M, Kovar H, Paulussen M, et al. Ewing's Sarcoma Family of Tumors: Current Management. *The Oncologist*. 2006; 11(5): 503–519, doi: [10.1634/theoncologist.11-5-503](https://doi.org/10.1634/theoncologist.11-5-503).
22. Raciborska A, Bilka K, Drabko K, et al. Validation of a multimodal treatment protocol for Ewing sarcoma-A report from the Polish pediatric oncology group. *Pediatric Blood & Cancer*. 2014; 61(12): 2170–2174, doi: [10.1002/pbc.25167](https://doi.org/10.1002/pbc.25167).
23. Hage Jv. Faculty Opinions recommendation of High-Dose Chemotherapy and Blood Autologous Stem-Cell Rescue Compared With Standard Chemotherapy in Localized High-Risk Ewing Sarcoma: Results of Euro-E.W.I.-N.G.99 and Ewing-2008. *J Clin Oncol*. 2018; 36(31): 3110–3119.
24. Flisiak R, Pancewicz R. et al. Diagnostyka i leczenie Boreliozy z Lyme: zalecenia Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych. 2013.
25. Pancewicz S. Jaki jest obraz kliniczny zapalenia stawów w przebiegu boreliozy? Wywiad. 2018 Apr 18. <https://www.mp.pl/reumatologia/wywiady/208040,jaki-jest-obraz-kliniczny-zapalenia-stawow-w-przebiegu-boreliozy.html> (11.03.2019).



VIA MEDICA

www.fr.viamedica.pl

Małgorzata Kurbiel, Zbigniew Żuber

II Oddział Kliniczny Dzieci Starszych z Pododdziałem Reumatologii i Neurologii Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala Dziecięcego im. św. Ludwika w Krakowie

Utykanie w populacji pediatrycznej — zdradliwy problem o wielu obliczach

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Kurbiel M., Żuber Z., Limping in children — insidious problem with various clinical manifestations. Forum Reumatol. 2020 tom 6, nr 1: 23–31.
Należy cytować wersję pierwotną.
Piśmiennictwo znajduje się na stronie 31.

STRESZCZENIE

Utykanie u dzieci jest dość często spotykanym problemem w praktyce pediatrycznej, a szczególnie reumatologicznej. Najczęściej występuje jako nagle pojawiające się zaburzenie chodu, któremu towarzyszą dolegliwości bólowe. W zdecydowanej większości jest objawem zmian urazowych i przeciążeniowych w zakresie kończyn dolnych oraz chorób o podłożu zapalnym i infekcyjnym. Jednak część poważnych schorzeń może przebiegać bardziej skrycie, powodując trudności

w przeprowadzeniu właściwej diagnostyki i wczesnym rozpoznaniu choroby. Natomiast opóźnienie wdrożenia skutecznego leczenia ma często ogromny wpływ na dalszy przebieg schorzenia, a zatem także rokowanie i sprawność pacjenta. W pracy na przykładzie klinicznym pokazano drogę od pierwszych objawów do postawienia rozpoznania, wskazując pułapki diagnostyczne i narzędzia pomocne w rozwiązywaniu problemów.

Forum Reumatol. 2020, tom 6, nr 1: 32–41

Słowa kluczowe: utykanie; mięsak Ewinga; borelioza; objawy; diagnostyka; leczenie

OPIS PRZYPADKU

Dziewczynka 8,5-letnia została przyjęta na II Oddział Kliniczny Dzieci Starszych z Pododdziałem Reumatologii i Neurologii Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala Dziecięcego im. św. Ludwika w Krakowie z powodu utykania oraz dolegliwości bólowych lewego biodra.

Powyższe dolegliwości rozpoczęły się około 6 tygodni wcześniej, z początkiem lipca 2018 roku. Z powodu nagłego utrzymującego się od 2 dni bólu okolicy biodra lewego dziewczynka zgłosiła się z matką na SOR szpitala rejonowego, najbliższego miejsca zamieszkania dziewczynki. Z uwagi na nasilone dolegliwości znacznie utrudniające chodzenie, pacjentkę przyjęto na Oddział Pediatryczny w trybie pilnym.

Przy przyjęciu dziewczynka była w stanie ogólnym dobrym, temperatura ciała utrzymywała się w granicach stanu podgorączkowego,

pacjentka prezentowała chód utykający na lewą kończynę dolną z powodu odczuwanego bólu okolicy stawu biodrowego. W wywiadzie ujawniono 2-krotne ukąszenie przez kleszcza w trwającym wówczas sezonie letnim. W trakcie prowadzonej diagnostyki w podstawowych badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższone wskaźniki stanu zapalnego, CRP 71,1 mg/l, OB 62 mm/h, 2-krotnie podwyższone stężenie ASO 302 j.m./l, w morfologii krwi obwodowej obserwowano niewielką leukocytozę 12,4 tys./ μ l z neutrofilią, natomiast w zakresie parametrów czerwonych nieznaczne obniżenie hemoglobiny i MCV. Czynniki reumatoidalne były negatywne, stężenie fosfatazy alkaicznej w granicach normy dla wieku. Stwierdzono także obniżone stężenie witaminy D. W badaniu bakteriologicznym z gardła wyhodowano florę fizjologiczną. Wykonano badania w kierunku reaktywnych artropatii, wykluczając etiologię mykoplazma-

Adres do korespondencji:

dr hab. n med. Zbigniew Żuber,
prof. nadzw.
Oddział Kliniczny Dzieci Starszych
z pododdziałami Neurologii
i Reumatologii,
Szpital Dziecięcy św. Ludwika
ul. Strzelecka 2, 31–503 Kraków
tel.: +48 12 61986 30
faks: +48 12 619 86 81
e-mail: zbyszekzuber@interia.pl

tyczną. Jednocześnie otrzymano również wysoko dodatnie miano przeciwciał przeciwko *Borrelia burgdorferii* w klasie IgM i negatywne w klasie IgG w teście przeprowadzonym metodą ELISA. Zlecono oznaczenie przeciwciał w klasie IgM testem potwierdzenia Western-blot, który okazał się być pozytywny (4/7 pkt.) W wykonanym zdjęciu rentgenowskim oraz badaniu ultrasonograficznym stawów biodrowych i jamy brzusznej nie wykazano nieprawidłowości. Wobec nasilonych dolegliwości bólowych i zaburzeń funkcji stawu biodrowego oraz otrzymanych wówczas nieprawidłowych wyników badań, rozpoznano u dziecka infekcję boreliozową, do leczenia włączono amoksylicynę w dawce 50 mg/kg w 2 dawkach podzielonych według standardów leczenia oraz leczenie przeciwzapalne na stałe. W kolejnych dobach leczenia kontrolne wskaźniki zapalne nieznacznie się obniżyły (CRP 64,5 mg/l, OB 50 mm/h), pacjentka nie gorączkowała, a objawy bólowe zmniejszyły się, uzyskano także niewielką poprawę w zakresie chodu. Dziecko wypisano w siódmej dobie hospitalizacji z zaleceniami kontynuacji antybiotykoterapii i ibuprofenu przez okres 3 tygodni. W trakcie antybiotykoterapii ambulatoryjnej obserwowano przejściową poprawę, z redukcją dolegliwości bólowych i stopnia utykania, jednak nie na długo.

Po okresie 2 tygodni stosowania zaleconej terapii po przejściowym okresie zmniejszenia dolegliwości dziewczynka zaczęła ponownie utykać na lewą nogę oraz zgłaszać większe nasilenie dolegliwości bólowych okolicy lewego biodra i towarzyszące okresowe bóle kolana lewego. Z tego powodu lekarz pierwszego kontaktu skierował pacjentkę do szpitala po raz drugi. Z powodu deklarowanych przy przyjęciu nasilonych dolegliwości lewego biodra uniemożliwiających prawidłowe obciążanie kończyn dolnych i podejrzenia nawrotu zapalenia stawu biodrowego pacjentkę przyjęto na oddział pediatryczny szpitala, w którym dziewczynka hospitalizowana była również za pierwszym razem. Pogłębiony wywiad ujawnił upadek podczas jazdy na rowerze przed tygodniem oraz częste korzystanie z trampoliny, w związku z czym podejrzewano nasilenie objawów w wyniku zmian urazowo-przeciążeniowych. W podstawowych wynikach badań laboratoryjnych ponownie otrzymano podwyższone wykładniki stanu zapalnego, CRP 38,31 mg/l, OB 66 mm/h, przy prawidłowym stężeniu prokalcytoniny, w morfologii krwi obwodowej nadpłytkowość oraz utrzymujące się

obniżone parametry czerwonych krwinek jak podczas ostatniego pobytu na oddziale. Powtórzono badanie ultrasonograficzne stawów biodrowych, jednak tym razem po stronie lewej stwierdzono niewielki wysięk po stronie lewej, bez odczynu zapalnego błony maziowej, nie obserwując innych patologii. Wobec trudności w ustaleniu jednoznacznej przyczyny i skutecznej redukcji objawów matka zdecydowała o wypisaniu dziecka ze szpitala w drugiej dobie hospitalizacji. Zalecono leczenie przeciwzapalne naproksenem w dawce 10 mg/kg 2 razy dziennie przez okres 10 dni, kontrolę wskaźników zapalnych oraz poszerzenie diagnostyki w razie utrzymywania objawów.

Po odstawieniu leczenia przeciwzapalnego obserwowano nawrót silnych dolegliwości bólowych okolicy lewego biodra oraz trudności w poruszaniu się. Z powodu nasilania się dolegliwości bólowych lewego biodra oraz zaburzeń chodu, matka zgłosiła się z dzieckiem na pilną konsultację w poradni reumatologicznej. Z uwagi na nasilone dolegliwości oraz podejrzenie zapalenia stawu biodrowego lekarz reumatolog niezwłocznie skierował dziewczynkę do diagnostyki szpitalnej. Dziewczynka trafiła na oddział autorów pracy w następnej dobie, z niespełna 1,5-miesięcznym wywiadem przezywanych dolegliwości bólowych okolicy lewego biodra i utykaniem na lewą kończyną dolną. Dodatkowo zgłaszała okresowe bóle okolicy lewego stawu kolanowego. Nie obserwowano sztywności porannej stawów. Objawy bólowe występowały głównie podczas poruszania się, ale także w spoczynku, również w nocy, jednak nie wymagały wówczas podaży leków przeciwbólowych. Wywiad w kierunku urazu był niejasny, w kierunku spadku masy ciała oraz gorączek i wysypek był negatywny. Poza leczeniem boreliozy w ostatnim miesiącu, dziewczynka dotychczas była zdrowa, nie była długotrwale leczona. Z uwagi na częste infekcje w przeszłości i stwierdzone alergie na roztocza kurzu domowego i sierść kota pozostawała pod opieką poradni alergologicznej, ponadto okresowo kontrolowana była w poradni otolaryngologicznej z powodu podejrzenia niedosłuchu.

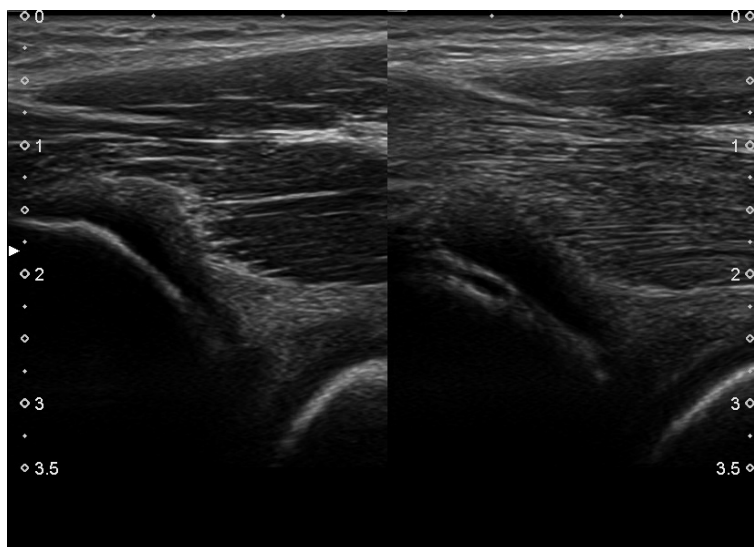
Przy przyjęciu pacjentka w stanie średnim, cierpiąca, o obniżonym nastroju, nie gorączkowała, budowa ciała normosteniczna, BMI 17,2 kg/m², wzrost na poziomie 10 centyla, masa ciała między 25. a 50. centylem. W badaniu fizykalnym zauważalna niewielka asymetria obrysu ciała w okolicy miednicy oraz różnica w spoistości tkanek obręczy biodrowej między lewą i prawą stroną. W zakresie oce-

ny narządu ruchu dziewczynka prezentowała chód antalgiczny, z próbą oszczędzania lewej kończyny dolnej, ponadto stwierdzono istotne bólowe ograniczenie zgięcia i odwodzenia w lewym stawie biodrowym podczas czynnego i biernego ruchu kończyną dolną lewą. Poza wyżej opisanymi objawami, nie stwierdzono ograniczenia zakresu ruchomości i poszerzeń obrysów pozostałych stawów. W ocenie układu krążenia poza nieznacznie podwyższonym ciśnieniem krwi (128/95 mm Hg) nie było odchyleń. W badaniu palpacyjnym jamy brzusznej nie stwierdzono powiększenia wątroby i śledziony, zaznaczona była bolesność uciskowa jamy brzusznej w okolicy lewego dołu biodrowego przy głębokiej palpacji, przy nieobecnych objawach otrzewnowych i oporach patologicznych. W ocenie układu oddechowego pacjentka prezentowała powiększone migdałki podniebienne, lekko zaczerwienione łuki podniebienne-gardłowe, a nad polami płucnymi stwierdzono symetryczny szmer pęcherzykowy i obustronnie jawny wypuk. Obwodowe węzły chłonne były niepowiększone, skóra blada, niezmienniona.

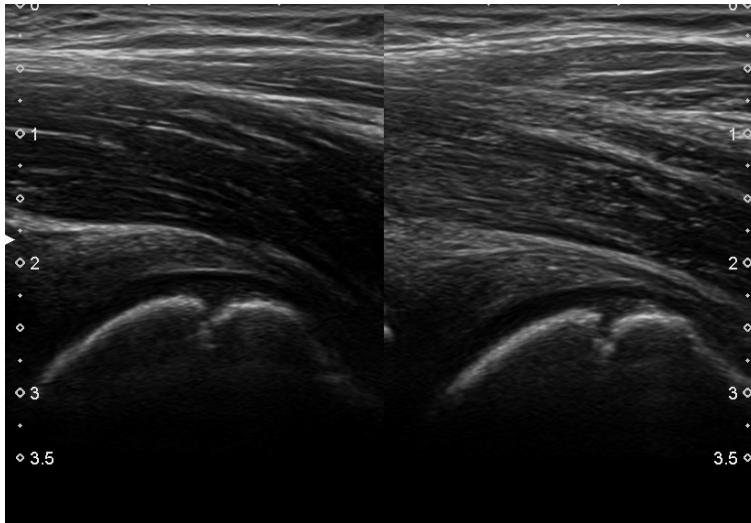
Wśród nieprawidłowości w wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono utrzymujące się podwyższone wykładniki stanu zapalnego: CRP 55 mg/l, OB 36 mm/h, w morfologii krwi nieznaczną leukocytozę 12,11 tys./ μ l (norma laboratoryjna wieku do 11,7 tys./ μ l) z neutrofilią i trombocytozą (438 tys./ μ l), MCV poniżej dolnej granicy normy przy prawidłowych pozostałych parametrach czerwonych krwinek, ponadto stwierdzono niewielką hiperurykemię 321,84 μ mol/l. Transaminazy i GGTP oraz parametry nerkowe pozostawały

w zakresie wartości referencyjnych. Profil hormonalny tarczycy wykazał eutyreozę. Oznaczony czynnik reumatoidalny (RF, *rheumatoid factor*) był ujemny, stężenie LDH, fosfatazy alkaicznej, witaminy D oraz jonogram również były w normie. W zakresie oceny przyczyn zakaźnych wykluczono zakażenie HBV oraz ponownie oznaczano badania w kierunku boreliozy. W otrzymanych wynikach stwierdzono bardzo wysoko dodatnie miano przeciwciał w klasie IgM i negatywne w klasie IgG wykonanych testem immunoenzymatycznym (ELISA). Test potwierdzenia Western-blot był w trakcie analizy. Część badań laboratoryjnych, w tym większość w kierunku reaktywnych artropatii oraz genetyczne na obecność antygenu HLA B27, a także miano przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), pozostawały jeszcze wówczas w oznaczeniu.

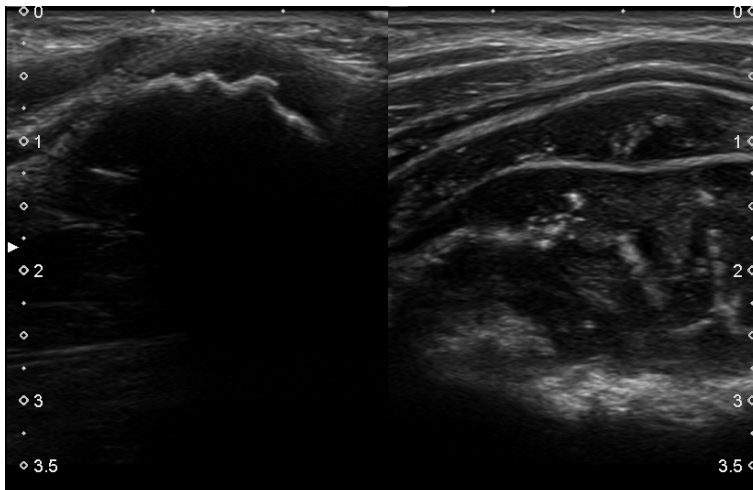
Diagnostykę obrazową rozpoczęto od wykonania badania ultrasonograficznego (USG) stawów biodrowych. Badanie ujawniło asymetrię w zakresie panewek kości biodrowych z nierównym przebiegiem okostnej brzożki panewki po stronie lewej oraz obrzękiem tkanek miękkich okolicy panewki z poszerzeniem mięśnia biodrowo-łędźwiowego wraz z niejednorodnym echogramem tkanek okolicznych przy braku wysięku w stawie po tożsamej stronie, podczas gdy obraz ultrasonograficzny po stronie prawej nie wykazał żadnej patologii (ryc. 1–3). Ujawniony niepokojący obraz zmian okolicy biodrowej z patologią w zakresie talerza kości wskazał pilną pogłębioną diagnostykę obrazową tej okolicy. Zlecono wykonanie w trybie pilnym badanie tomografii komputerowej miednicy i stawów biodrowych ze



Rycina 1. USG okolicy stawu biodrowego lewego pacjentki z widoczną osteolizą i zaburzeniem struktury mięśnia biodrowo-łędźwiowego



Rycina 2. USG lewego stawu biodrowego pacjentki z uwidocznionym nierównym przebiegiem okostnej brzozy panewki po stronie lewej oraz obrzękiem tkanek miękkich okolicy panewki



Rycina 3. USG okolicy prawego i lewego stawu biodrowego pacjentki z istotnym zaburzeniem echogramu tkanek

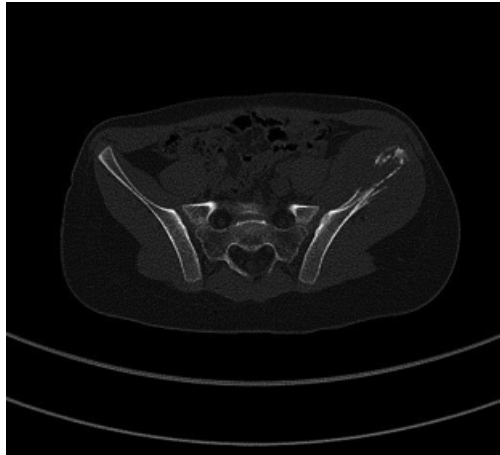
A



B



Rycina 4A i B. Rekonstrukcja trójwymiarowa obrazu uzyskanego w badaniu tomografii komputerowej



Rycina 5. Obraz tomografii komputerowej pacjentki z widoczną osteolizą i patologiczną masą tkankową



Rycina 6. Obraz tomografii komputerowej pacjentki z widoczną osteolizą i patologiczną masą tkankową, a także asymetrią obrysu prawej i lewej strony ciała

wzmocnieniem kontrastowym i rekonstrukcją obrazu w 3D (ryc. 4A i B).

Obraz tomograficzny ukazał nieregularną głównie osteolityczną zmianę typu permeacyjnego na obszarze około 77×50 mm w obrębie przedniej części talerza biodrowego i środkowo-bocznej części trzonu kości biodrowej po stronie lewej. Zmiana odznaczała się wielomiejscowym odczynem okostnowym o typie ścięć i odcinkowo przerywana warstwy korowej, z obecnością trójkąta Codmana i spikul z towarzyszącymi nieregularnymi ogniskami osteosklerozy i masą tkankową z obszarami o charakterze zmian martwiczo-obrzękowych, przylegającą do wewnętrznej i zewnętrznej powierzchni talerza biodrowego oraz do zewnętrznej powierzchni trzonu kości biodrowej z naciekaniami mięśni pośladkowych średniego i małego oraz zwapnieniami (ryc. 5–6). Osteoliza obejmowała również boczną część stropu panewki stawu biodrowego powodując znaczne ścięć warstwy korowej kości biodrowej, co widoczne było również w obrazach ultrasonograficznych (porównaj ryc. 1, 2 oraz 4, 7). Ponadto stwierdzono niewielką ilość płynu międzypłucowego w miednicy mniejszej, węzły chłonne w zakresie dostępnym badaniu nie były powiększone. Obraz zmiany w całości odpowiadał procesowi rozrostowemu kości biodrowej, jednak wymagał różnicowania między mięsakiem Ewinga a osteosarcoma.

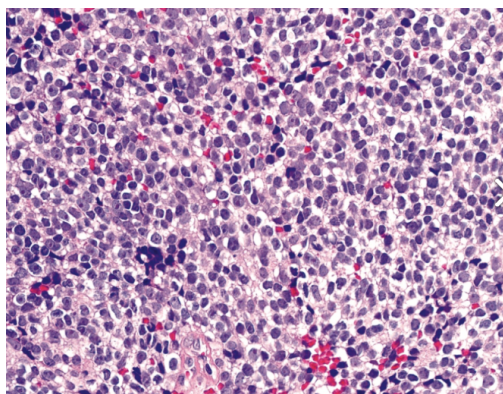
W wykonanym zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej opisano owalny cień wielkości 10×4 mm w polu dolnym płuca lewego w okolicy kąta przeponowo-żebrowego mogący odpowiadać zmianie przerzutowej, a po dokładnej analizie zauważono również drugi nieco większy cień owalny w polu środkowym



Rycina 7 Radiogram klatki piersiowej z cieniami owalnymi (strzałki)

płuca lewego (ryc. 7 strzałki). Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej wykazało mierne powiększenie wątroby z niejednorodnym echogramem mięszu oraz dużym obrzękiem okołonaczyniowym. Dziecko i rodziców objęto opieką psychologa i w piątą dobę hospitalizacji w ośrodku przekazano do dalszej diagnostyki i leczenia w Klinice Onkologii i Hematologii. W otrzymanych po wypisie wynikach badań wątpliwe były również przeciwciała w klasie IgM w kierunku *Yersinia enterocolitica*. Otrzymano natomiast negatywne wyniki testu Western-blot na obecność przeciwciał w przeciwko krętkom *Borrelia* w klasie IgM oraz wykluczono zakażenia *Chlamydia trachomatis* i *Mycoplasma pneumoniae*. Nie stwierdzono także obecności ANA i antygenu HLA B27.

W Klinice Onkologii wykonano badanie histopatologiczne wycinka pobranego ze zmiany guzowatej z typowaniem genetyczno-



Rycina 8. Obraz histopatologiczny mięsaka Ewinga

-molekularnym oraz trepanobiopsję szpiku kostnego. Poszerzono diagnostykę obrazową o rezonans magnetyczny miednicy, tomografię komputerową mózgowia, jamy brzusznej i miednicy mniejszej, klatki piersiowej oraz badanie scyntygraficzne z wykorzystaniem Tc99m i PET/CT. Ostatecznie rozpoznano mięsaka Ewinga z translokacją EWSR 1 i rozsiewem do płuc, bez zajęcia innych kości, szpiku czy narządów jamy brzusznej oraz mózgu. Dziewczynkę zakwalifikowano do chemioterapii przedoperacyjnej według schematu EWING 2008 obejmującej 6 cykli w odstępach 21-dniowych opartej na winkrystynie, ifosfamidzie, dokсорubicynie i etopozydzie. Aktualnie pacjentka pozostaje w trakcie chemioterapii indukcyjnej i porusza się na wózku inwalidzkim. Jej całkowita droga od pierwszych objawów do postawienia rozpoznania trwała około 10 tygodni.

DYSKUSJA

Utykanie jest to zaburzenie prawidłowego dla danego wieku wzorca chodu charakteryzujące się chodem wysiłkowym, przerywanym, niesymetrycznym. Jest ono najczęściej objawem ostro przebiegających, nabytych patologii, głównie urazów, objawiających się bólem przynajmniej w początkowym okresie choroby. W części przypadków może być również efektem nieprawidłowych procesów zachodzących prenatalnie, w tym chorób genetycznych i ujawniać się z biegiem lat, kiedy dziecko zaczyna pionizować się i samodzielnie chodzić. Utykanie wynika zatem z odczuwanych przez pacjenta dolegliwości bólowych, ale także zniekształceń ciała czy osłabienia mięśni, będąc wyrazem patologii w zakresie jednego lub kilku z wielu czynników odpowiadających

za prawidłową lokomocję i kontrolę postawy ciała, w tym układu kostno-stawowego, mięśniowego, a także obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego [1–4].

Przyczyn tych patologii jest bardzo wiele, jednak w trakcie diagnostyki należy w pierwszej kolejności wykluczyć przyczyny najczęściej występujące w wieku rozwojowym, jakimi są zmiany urazowo-przeciążeniowe, a w następnej kolejności infekcyjne. Należy wnikliwie obserwować pacjenta, skrupulatnie zebrać wywiad i jak najdokładniej przeprowadzić pełne badanie fizykalne, a w dalszej kolejności zaplanować odpowiednią diagnostykę laboratoryjną i obrazową. Niezwykle ważne jest, by nie przeoczyć tych schorzeń, których opóźnione rozpoznanie może przyczynić się do znacznego pogorszenia rokowania i stanu pacjenta [5–8].

Poszukując odpowiedzi na pytanie, co dolega opisywanej przez autorów pacjentce, należy mieć świadomość, że nie wszystkie jednostki chorobowe można z równą częstością spotkać w każdej grupie wiekowej (tab. 1). Przykładem może być złuszczenie głowy kości udowej charakterystyczne dla chłopców po 11. roku życia czy jałowa martwica głowy kości udowej, czyli choroba Legga-Calvego-Perthesa, którą typowo spotyka się między 4. a 10. rokiem życia. O procesach rozrostowych należy pamiętać szczególnie w przedziale wieku między 4. a 10 rokiem życia. Mogą to być guzy ośrodkowego układu nerwowego, białaczki, a także nowotwory tkanek miękkich oraz układu kostnego, jak u opisywanej pacjentki.

U przedstawionej w niniejszej pracy pacjentki rozwinął się nowotwór z grupy *Ewing Family of Tumors (EFTs)*. Jest to guz składający się z drobnych okrągłych, niskozróżnicowanych komórek [9–12]. W skład EFTs wchodzi:

- mięsaka Ewinga kości (skeletal Ewing sarcoma),
- mięsaka Ewinga — postać pozakostna (extraskelatal Ewing sarcoma),
- prymitywny guz neuroektodermalny (PNET),
- neuroepithelioma,
- guz Askina — mięsaka Ewinga ściany klatki piersiowej,
- atypowa postać mięsaka Ewinga.

Ich wspólną cechą jest podobny obraz mikroskopowy, charakteryzujący się obecnością małych okrągłych niebieskich komórek o niskim stopniu zróżnicowania (ryc. 8) oraz obecna w każdej z odmian translokacja t (11; 22), występująca w około 90–95% przypadków. Powoduje ona przeniesienie genu *FLII* (*friend*

Tabela 1. Podział przyczyn zaburzeń chodu w zależności od wieku

	Bolesne	Niebolesne
1.–3. rż.	Osteomyelitis, septyczne zapalenie stawu Prześciowe 1-stawowe zapalenie błony maziowej Złamania „małych dzieci” Zapalenie krążków międzykręgowych Procesy złośliwe Zaburzenia reumatyczne Zespół dziecka maltretowanego Procesy złośliwe	Rozwojowa dysplazja stawu biodrowego Zaburzenia nerwowo-mięśniowe (MPD) Nierówność kończyn dolnych
4.–10. rż.	Osteomyelitis, septyczne zapalenie stawu, zapalenie mięśni Prześciowe 1-stawowe zapalenie błony maziowej Urazy i zmiany przeciążeniowe Zaburzenia reumatyczne Zapalenie krążków międzykręgowych Procesy złośliwe	Osteomyelitis, septyczne zapalenie stawu, zapalenie mięśni Prześciowe jednostawowe zapalenie błony maziowej Uraz Zaburzenia reumatyczne Zapalenie krążków międzykręgowych Procesy złośliwe
> 10. rż.	Osteomyelitis, septyczne zapalenie stawu Urazy i zmiany przeciążeniowe Zaburzenia reumatyczne Złuszczenie głowy kości udowej: ostre, niestabilne Procesy złośliwe	Złuszczenie głowy kości udowej: przewlekłe, stabilne Rozwojowa dysplazja stawu biodrowego: dysplazja panewkowa Nierówność kończyn dolnych Zaburzenia nerwowo-mięśniowe

leukemia insertion) zlokalizowanego pierwotnie na chromosomie 11 w okolicę genu *EWS* (*Ewing Sarcoma*) leżącego na chromosomie 22. Gen *FLII* bierze udział w regulacji aktywności innych genów. Funkcji genu i białka *EWS* dotychczas jednoznacznie nie określono, wiadomo, że fuzja genów *EWS/FLII* powoduje ekspresję białka zaangażowanego w onkogenę mięsaka Ewinga [13, 14].

Mięsak Ewinga (ES) najczęściej jest spotykany u osób między 10. a 20 rokiem życia, częściej u chłopców rasy białej. Po osteosarcoma (OS) jest on drugim co do częstości złośliwym nowotworem kości spotykanym u dzieci (OS 56%, ES 34%). W Polsce roczna zapadalność w populacji pediatrycznej kształtuje się na poziomie od 1,6 do 2,9 przypadków na 1 milion, a więc 20–25 nowych chorych. Niestety, aż u ponad połowy pacjentów w momencie rozpoznania stwierdza się zmiany przerzutowe, których najczęstszą lokalizacją są płuca, kolejno inne kości, węzły chłonne i szpik kostny [15–19].

Kostna postać ES stanowi 87% przypadków i umiejscawia się najczęściej w kościach długich (kość udowa i ramieniowa) i miednicy, ale może pojawić się także w innych kościach, na przykład kręgosłupie, żebrach czy czaszce. Klinicznie mięsak Ewinga przebiega pod maską zapalną, dlatego często jego objawy sugerują mylne rozpoznanie zapalenia kości i szpiku czy zapalenie stawu [4, 17]. Pośród najczęstszych objawów wymienia się:

- miejscowy ból i obrzęk,
- utykanie wywołane bólem,
- gorączkę,
- zmęczenie,
- utratę masy ciała,
- hiperleukocytozę,
- podwyższony OB.,
- złamania patologiczne.

Pośród badań laboratoryjnych o największym znaczeniu diagnostycznym, ale także rokowniczym wymienia się morfologię krwi, dehydrogenazę mleczanową (LDH) oraz wskaźniki zapalne, a szczególnie OB (odczyn Biernackiego, *ESR* [*erythrocyte sedimentation rate*]). Leukocytoza i podwyższone wskaźniki zapalne są częstym objawem choroby, jednak nieswoistym i kojarzonym przede wszystkim z toczącym się stanem zapalnym. W morfologii poza leukocytozą spotyka się także anemię.

Rokowanie zależy przede wszystkim od obecności przerzutów odległych w momencie rozpoznania. Ponadto czynnikami decydującymi o złym rokowaniu są:

- płeć męska,
- wiek poniżej 12 lat,
- duża wielkość guza w momencie zdiagnozowania (> 200 ml),
- pierwotna lokalizacja guza w obrębie kości miednicy,
- niedokrwistość,
- podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej we krwi,

- stosowanie tylko radioterapii miejscowej,
- słaba odpowiedź na cytostatyki.

Rozpoznanie w guzie kości opiera się w pierwszej kolejności na diagnostyce obrazowej (RTG, CT) bolesnej czy obrzękniętej okolicy oraz niekiedy USG jak w opisywanym przypadku. Następnie wykonuje się MRI celem określenia dokładnej wielkości zmiany, jej granic i stopnia naciekania otaczających tkanek. Ma to znaczenie dla oceny możliwości i zakresu przeprowadzenia zabiegu operacyjnego, a także do porównania z później powtarzaniem badaniami, stopnia odpowiedzi na chemioterapię indukcyjną. Celem określenia dokładnego typu guza wykonuje się biopsję — pobranie wycinka do badania histopatologicznego i wymaganej oceny mikroskopowej, immunohistochemicznej i cytogenetycznej. Jednocześnie przeprowadza się szczegółową diagnostykę obrazową celem określenia obecności przerzutów i stagingu, ponieważ obecność przerzutów w momencie rozpoznania jest najważniejszym czynnikiem rokowniczym mięsaka. W tym celu przeprowadza się badanie tomograficzne lub PET/CT klatki piersiowej i rezonans magnetyczny głowy. W celu odnalezienia drobnych przerzutów w obrębie całego ciała wykorzystuje się scyntyografię, a obecnie częściej MRI *whole body* jako metodę o lepszej skuteczności.

Leczenie opiera się w pierwszej kolejności na indukcyjnej chemioterapii neoadjuwantowej według schematu EWING 2008 obejmującej 6 cykli w odstępach 21-dniowych opartej na winkrystynie, ifosfamidzie, doksorubicynie i etopozydzie. Następnie przeprowadza się zabieg operacyjny polegający na usunięciu guza z odpowiednim marginesem w przypadku guzów operacyjnych. W miarę możliwości przeprowadza się zabieg oszczędzający z rekonstrukcją ubytku za pomocą endoprotezy lub przeszczepu kości. Rzadziej proponowane są zabiegi okaleczające. Następnie stosuje się chemioterapię uzupełniającą na podstawie 8 kursów z zastosowaniem winkrystyny, aktynomycyny D i ifosfamidu lub cyklofosfamidu w zależności od płci pacjenta, pierwotnego zaawansowania choroby oraz odpowiedzi na zastosowane leczenie. Chemioterapia często połączona jest z radioterapią w przypadku pierwotnie dużego guza, określonej jego lokalizacji (kręgosłup, miednica, czaszka) czy niedoszczętnego usunięcia guza i obecności nieoperacyjnych przerzutów. Dodatkowo w tym czasie w zależności od obecności przerzutów odległych proponuje się ich operacyjne usu-

nięcie, które daje szczególnie dobre rezultaty w przypadku przerzutów płucnych [20, 21].

Wskaźnik przeżywalności wzrósł od 1975 do 2010 roku o ponad 50% i wynosi w 5-letniej obserwacji około 60–78%, w zależności od wieku. W badaniu opublikowanym w 1999 roku przez *European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study* (EICES) wskaźnik 3-letniego przeżycia u osób z guzem zlokalizowanym wynosił 66%, u chorych z przerzutami do płuc 43%, a w przypadku choroby rozsianej tylko 29%. Polski Krajowy Rejestr Nowotworów podaje odpowiednio 45% i 20% [20–23].

U opisywanej pacjentki podejrzewano zapalenie stawu biodrowego, co z uwagi na maskę zapalną często zdarza się w przypadku mięsaka Ewinga. W wyniku prowadzonej diagnostyki pierwotnie rozpoznano u niej stawową postać boreliozy.

Borelioza z Lyme jest chorobą wywołaną przez krętki *Borrelia burgdorferi sensu lato* (w Polsce są to: *B. burgdorferi*, *B. garinii*, *B. afzelii*), przenoszone przez kleszcze *Ixodes*. Obraz kliniczny wiąże się z zajęciem skóry, stawów, układu nerwowego i serca. Podstawą rozpoznania jest obecność jednego z wymienionych objawów:

- rumień wędrujący (rumień pelzający [EM, erythema migrans]),
- Borrelial lymphocytoma (BL),
- przewlekłe zanikowe zapalenie skóry kończyn (ACA, acrodermatitis chronica atrophicans),
- zapalenie stawów (LA, Lyme arthritis),
- zapalenia mięśnia sercowego (LC, Lyme carditis),
- neuroborelioza.

Rozpoznanie boreliozy (z wyjątkiem obecności rumienia wędrującego) wymaga postępowania dwuetapowego.

- Należy wykazać obecność swoistych przeciwciał IgM lub IgG (w zależności od postaci klinicznej) metodą immunoenzymatyczną (ELISA).
- U chorych z wynikami dodatnimi lub wątpliwymi należy wykonać oznaczenia techniką Western-blot.

Oba testy wzajemnie się uzupełniają. Pierwszą metodę (ELISA) cechuje wysoka czułość i niska swoistość, druga technika — Western-blot, odznacza się wysoką swoistością, ale niższą czułością. Przeciwciała klasy IgM wykrywa się już w 2. tygodniu choroby, jednak przeważnie dopiero po kilku tygodniach. W stadium wczesnym, w razie pozytywnego te-

stu immunoenzymatycznego i ujemnego Western-blot, należy rozważyć powtórzenie tego ostatniego po upływie 2–4 tygodni. U chorych z rumieniem wędrującym rozpoznanie boreliozy opiera się jedynie na obrazie klinicznym, ponieważ badania serologiczne są wówczas bardzo często ujemne. Przeciwciała klasy IgM mogą być wykrywane nawet przez wiele lat bez względu na skuteczność eliminacji zakażenia, ale mogą też zaniknąć spontanicznie lub pod wpływem leczenia. Późne stadium boreliozy charakteryzuje zazwyczaj obecność przeciwciał w klasie IgG. Zdarzają się także wyniki fałszywie dodatnie powodowane chorobą autoimmunologiczną, zakażeniem wirusami z rodziny *herpesviridae*, na przykład EBV czy innymi krętkami. **Sam dodatni wynik badania serologicznego bez klinicznych objawów typowych dla boreliozy z Lyme nie może być podstawą rozpoznania i włączenia leczenia [24, 25].**

Z uwagi na nieswoiste wyniki nie wykonuje się badań płynu stawowego, wykazuje ono jedynie obecność do 50 tys. leukocytów/ μ l z przewagą neutrofilów i podwyższone stężenie białka. We wczesnym stadium (do 6 miesięcy od zakażenia) stawowej postaci boreliozy (bo taką podejrzewano u opisywanej pacjentki) w surowicy pacjenta stwierdza się obecność przeciwciał klasy IgM, a sama choroba przybiera formę wędrujących bólów kości, stawów, mięśni i ścięgien pojawiających się w okresie kilku tygodni od zakażenia.

Nawracające lub przewlekłe zapalenie stawów, a także nawracające bóle kostne, stawowe lub tkanek okołostawowych to formy kliniczne późnej postaci choroby ujawniające się przez miesiące lub lata z długimi okresami samoistnych remisji, zwykle w ciągu dwóch lat po zakażeniu. Charakteryzują się występowaniem asymetrycznych dolegliwości bólowych zajętych okolic i najczęściej dotyczą stawów kończyn, a wówczas poza bólem, zauważalne są też inne cechy stanu zapalnego, jak obrzęk, wzmożone ucieplenie i zaczerwienienie. Objawy nasilają się z narastaniem wysięku w stawie oraz przy poruszaniu kończyną. W 90% dotyczą stawów kolanowych, rzadziej innych dużych stawów kończyn, sporadycznie obejmują stawy skroniowo-żuchwowe i drobne stawy rąk i stóp. Epizody zaostrzeń mogą być wielokrotne, przerywane okresami remisji i wykazują tendencję do samoistnego ustępowania. Ponadto u 40% chorych z rumieniem wędrującym występują objawy grypopodobne i bóle stawów, które zwykle ustępują samoistnie.

W leczeniu stosuje się antybiotykoterapię przez przynajmniej 21 dni, którą dobiera się w zależności od postaci klinicznej choroby i tolerancji przez pacjenta, a obejmuje ona przede wszystkim: doksycyklinę (> 12 rz.), amoksycylinę, cefuroksym, ceftriaksone lub cefotaksym. W przypadku pierwszego rzutu zapalenia stawów w przebiegu boreliozy stosuje się głównie amoksycylinę w dawce 50 mg/kg w 2 dawkach podzielonych przez okres 14–28 dni. Brak jest podstaw naukowych do stosowania wielomiesięcznej antybiotykoterapii, a także wielokrotnego powtarzania kuracji. Natomiast badań serologicznych nie wykorzystuje się do oceny skuteczności leczenia, która odbywa się jedynie na podstawie dynamiki obrazu klinicznego [24, 25].

W przypadku nieskutecznej 2-krotnej antybiotykoterapii, przeprowadzonej zgodnie z zaleceniami, należy poszukiwać innej przyczyny dolegliwości, a w leczeniu zastosować niesteroidowe leki przeciwzapalne lub inną terapię objawową.

PODSUMOWANIE

Na podstawie przeprowadzonej wnikliwej analizy można stwierdzić, że opisywana pacjentka mimo dodatnich wyników badań serologicznych w kierunku boreliozy nie spełniała jednoznacznie kryteriów rozpoznania tej choroby. Poza dodatnimi wynikami testów, w postaci wczesnej z zajęciem stawów, kości, mięśni czy ścięgien obserwowano także wędrujące dolegliwości bólowe, to znaczy obejmujące różne okolice, a nie wyłącznie jeden staw. W postaci późnej natomiast dodatnie są zwykle przeciwciała w klasie IgG, które w omawianym przypadku były niskie, a zapalenie stawów poprzedzają nawrotowe dolegliwości. Z uwagi na szybki wypis z oddziału na żądanie matki podczas drugiej hospitalizacji, nie udało się wówczas zweryfikować pierwszego rozpoznania, co nastąpiło dopiero w trakcie pobytu oddziale autorów niniejszej pracy. Wysunięte pierwotnie podejrzenie zapalenia stawu biodrowego potwierdziło natomiast często obserwowane zwodnicze oblicze zapalne mięsaka Ewinga.

Powyższy przypadek miał na celu ukazanie pułapek i trudności diagnostycznych, z jakimi borykają się lekarze, do których trafił pacjent z problemem utykania. Opisywana dziewczynka była pacjentką II Oddziału Klinicznego Dzieci Starszych z Pododdziałami Reumatologii i Neurologii Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala Dziecięcego im. św. Ludwika w Krakowie w sierpniu 2018 roku.

ŹRÓDŁO RYCIN

Dokumentacja medyczna pacjentów II Oddziału Klinicznego Dzieci Starszych z Pododdziałem Reumatologicznym i Neurologicz-

nym WSSD im. Św. Ludwika w Krakowie oraz Özer E. Bone, Other tumors of bone: Ewing sarcoma/primitive or peripheral neuroectodermal tumor (PNET). PathologyOutlines.com. 2019 Jan.