

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Leucemia linfoblastica acuta all'esordio: quando nel dubbio è meglio fare...

Gianfranco Fusilli¹, Valerio Cecinati², Giuseppe Merico¹, Maria Anna Piccione¹, Giuseppe Sarli¹, Aldo Granieri¹, Giuseppe Labalestra¹, Francesco Sarli¹, Giangiuseppe Russo¹, Nicola Santoro², Domenico De Mattia²

¹Struttura Complessa di Pediatria, Ospedale SS. Annunziata, Taranto

²Clinica pediatrica "F. Vecchio", Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, Policlinico, Bari

Indirizzo per corrispondenza: pediatrataranto@hotmail.it

Acute lymphoblastic leukemia

Key words: Limb pain, Acute lymphoblastic leukemia, Bone marrow aspirate

Abstract

Acute lymphoblastic leukemia is the most common malignancy diagnosed in children. We report the case of a female patient presenting with asthenia and limb pain when admitted to our Operative Unit of Pediatrics. Laboratory studies showed high levels of lactic dehydrogenase, erythrocyte sedimentation velocity and C reactive protein. These findings were potentially confusing taking into account the apparent wellness of the patient. Based on the suspect of a possible lymphoproliferative disorder, bone marrow aspirate was performed and it revealed a complete invasion by lymphoblasts. We conclude that it is important to consider this diagnostic scenario when we take care of children presenting with few and aspecific symptoms, together with high inflammatory values and other indexes, but with an uneventful blood count.

SUMMARY

RIASSUNTO

La leucemia linfoblastica acuta (LLA) è la forma più frequente di neoplasia in età pediatrica. Riportiamo il caso clinico di F. ricoverata presso la nostra Struttura Complessa di Pediatria per astenia e dolori ossei diffusi. Gli esami di laboratorio mostravano la presenza di alti livelli di lattato deidrogenasi (LDH), velocità di eritrosedimentazione (VES) e proteina C reattiva (PCR). Questi risultati erano potenzialmente confondenti in relazione all'apparente benessere della paziente. Sospettando un disordine linfoproliferativo (leucemia acuta,

linfoma linfoblastico), è stato eseguito l'aspirato midollare che ha mostrato la completa invasione da parte di linfoblasti. Concludiamo che è bene considerare questa opportunità diagnostica quando ci si imbatte in bambini con sintomatologia sfumata e aspecifica accompagnata da alti valori degli indici di flogosi e di altri indici, ma con quadro ematologico silente.

INTRODUZIONE

La **leucemia linfoblastica acuta** (LLA) è una malattia linfoproliferativa, originata da un primitivo disordine della linfopoiesi, che si manifesta con una produzione rapida e incontrollata di precursori della linea linfoide che può provocare, dopo un intervallo di tempo più o meno breve, un quadro di insufficienza midollare. Quando si verifica l'infiltrazione dei parenchimi possono essere presenti linfadenomegalia (70%), epatomegalia (64%), splenomegalia (59%), dolori ossei (25%). Sono descritte anche localizzazioni più rare a carico del mediastino (8%), sistema nervoso centrale (3%), testicolo (1%), occhio; eccezionali sono le localizzazioni a livello di intestino, cute, scheletro, polmone, parotide e cuore.

La LLA è la forma più frequente di neoplasia in età pediatrica, costituisce circa un terzo dei nuovi casi di tumore maligno infantile diagnosticati ogni anno e circa il 75% di tutte le leucemie con picco di incidenza a 4 anni di età¹. I segni e sintomi all'esordio in un bambino affetto da LLA sono estremamente aspecifici e possono durare per molto tempo prima che la patologia sia manifesta.

Riportiamo il caso clinico di F., il cui ricovero è avvenuto per storia di astenia e dolori ossei diffusi.

CASO CLINICO

F., bambina di 8 anni e 2 mesi, è stata ricoverata presso la Struttura Complessa di Pediatria del nostro Ospedale per circa 10 giorni.

Primogenita nata pretermine a 35 settimane da TC con gravidanza e periodo neonatale decorsi fisiologicamente. Anamnesi familiare negativa a eccezione del diabete mellito tipo I di cui è affetto il nonno materno.

La madre riferisce scarso appetito e alimentazione povera di carne e ferro, da sempre. La piccola pratica ginnastica artistica a livello agonistico e nell'ultimo mese si è allenata per tre ore al giorno, tutti i giorni.

All'ingresso si presenta sofferente, in apiressia e con dolori articolari diffusi e migranti agli arti superiori e inferiori e in sede sacrale, comparsi da tre giorni, non continui, accentuatisi particolarmente il giorno del ricovero.

All'esame obiettivo iniziale si evidenzia pallore di cute e mucose visibili, non si riscontra alcuna limitazione funzionale

alle articolazioni interessate, i riflessi osteotendinei sono simmetrici e ben elicetabili, l'addome è trattabile senza epatosplenomegalia; l'obiettività cardiorespiratoria è nella norma e non è presente linfadenomegalia.

All'esame emocromocitometrico, eseguito d'urgenza, si nota solo una tendenziale inversione della formula leucocitaria di significato non decisivo: G.B. 6.880/mmc (N 2.970/mmc, L 3.570/mmc), Hb 9.5 g/dl, MCV 72.1 fL, PLT 303.000/mmc. Tra gli altri esami ematochimici eseguiti in urgenza, si nota una marcata elevazione della velocità di eritrosedimentazione (VES) 120 mm/h (v.n. 1-15), della proteina C reattiva (PCR) 35.6 mg/l (v.n. fino a 5) e della lattico deidrogenasi (LDH) 767 U/l (v.n. 240-480).

Lo striscio periferico mostra anisocitosi con evidente microcitosi e presenza di qualche linfocito attivato. L'ecografia dell'addome risulta nella norma. Negativa la radiografia del torace. Decidiamo, pertanto, di iniziare la terapia antibiotica con ceftriaxone e analgesica con ibuprofene.

Gli ulteriori accertamenti di routine e non, effettuati successivamente, quali glicemia, elettroliti sierici, esami di funzionalità epatica e renale, amilasi pancreatica e lipasi, assetto marziale, esame urine, urinocoltura, TAS, anticorpi anti-DNAse B, PT, PTT, fibrinogeno, alfa 1 fetoproteina, acido vanilmandelico nelle urine, cupremia, sono risultati nella norma; il dosaggio delle immunoglobuline ha evidenziato solamente un lieve deficit di IgA (= 35 mg/dl con v.n. per l'età 74-260). Anche il dosaggio degli anticorpi antinucleo (ANA), la creatin fosfo-chinasi (CPK) e il fattore reumatoide (FR), sono risultati negativi. In ultimo la consulenza oculistica, richiesta per valutare la presenza di iridociclite, non ha evidenziato nulla di patologico.

Dopo 48 ore di terapia antibiotica e antinfiammatoria, si è verificato un sensibile miglioramento clinico, con dolori ossei lievemente ridotti e deambulazione regolare, ma il dosaggio della PCR ha evidenziato un aumento significativo rispetto al precedente (93.5 mg/l), mentre sono rimaste sostanzialmente invariate sia la VES che l'LDH pari rispettivamente a 118 mm/h e 637 U/l.

Nei giorni successivi è proseguito il miglioramento clinico fino alla totale scomparsa dei dolori articolari e l'emocromo è rimasto fondamentalmente invariato (Hb 9.9 g/dl, GB 5.999/mmc, N 2.740/mmc, L 2.960/mmc, MCV 72.6 fL, PLT 328.000/mmc).

Non convinti dall'apparente benessere della paziente che appariva sempre con cute e mucose visibili pallide, nonostante il valore dell'emoglobina, abbiamo programmato dopo sette giorni, un nuovo controllo di tutti gli esami di laboratorio precedentemente patologici notando una riduzione degli indici di flogosi (VES 60 mm/h, PCR 24.7 mg/l), e dell'LDH (449 U/l); l'emocromo, però, ha evidenziato lieve anemia, leucopenia con relativa neutropenia (GB 3.900/mmc, N 1.200/mmc, L 2.300/mmc, Hb 9 g/dl, MCV 72.8 fL, PLT 265000); il conteggio dei reticolociti nel sangue periferico è risultato nella norma.

Valutando il valore della conta leucocitaria e la riduzione dell'emoglobina, è stato eseguito un altro striscio di sangue periferico che ha evidenziato un quadro sovrapponibile al prece-

dente, ma quasi intuendo che qualcosa non fosse ancora stata messa in evidenza, è stato contattato il reparto di oncologia pediatrica del Policlinico di Bari dove F. è stata trasferita per eseguire l'aspirato midollare che ha mostrato un'invasione completa da parte di cellule blastiche con aspetti di tipo L1 compatibile con la diagnosi di leucosi acuta; dopo ulteriori approfondimenti diagnostici, è stato evidenziato un quadro di LLA tipo "common" pertanto la piccola paziente ha iniziato a essere sottoposta a trattamento secondo Protocollo AIEOP LLA R 2006.

DISCUSSIONE

Il dolore osteo-articolare si presenta in circa il 15% dei bambini in età scolare e nella metà dei casi è dovuto a patologie organiche di natura infiammatoria, traumatica o neoplastica che possono essere alla base di algie diffuse e/o difficoltà nella deambulazione²⁻⁴. Nella diagnosi differenziale, oltre a definire la componente prevalentemente articolare od ossea del dolore, è necessario valutare il numero di articolazioni coinvolte e individuare segni obiettivi di apparato e/o sistemici eventualmente associati.

Nel caso presentato la prima e più intuitiva ipotesi diagnostica è stata quella di danno muscolo-scheletrico da iperuso a causa dei grossi carichi di lavoro sopportati dalla piccola paziente nell'ultimo mese, così come riferitoci dalla madre. I valori elevati degli indici infiammatori e il valore sempre nella norma della CPK, non apparivano, però, compatibili con la diagnosi.

Ravelli e coll. hanno definito l'**artrite idiopatica giovanile** (AIG) non una malattia ma una diagnosi di esclusione che si applica a tutte le artriti persistenti e di causa sconosciuta che insorgono in età pediatrica⁵. Gli esami di laboratorio più utili sono gli indici di flogosi, gli ANA, il FR. I pazienti ANA positivi classificati nelle categorie oligoartrite persistente, oligoartrite estesa o poliartrite possiedono tutti le stesse caratteristiche e quindi possono essere identificati come affetti da un'unica malattia indipendentemente dal numero di articolazioni coinvolte⁶. Anche il sospetto diagnostico di forma oligoarticolare/poliarticolare a FR negativo di AIG, non ci ha convinti data la negatività degli ANA e il troppo rapido miglioramento clinico.

Difficile, infine, pensare a una artrite reattiva considerando l'eventuale repentina risposta alla terapia antibiotica, in meno di 48 ore e la negatività dell'anamnesi per fatti intercorrenti delle prime vie respiratorie o di enterite. Inoltre, all'esame obiettivo non si apprezzava né la tumefazione articolare, né la limitazione funzionale.

Il dolore osteoarticolare è un sintomo relativamente frequente all'esordio di LLA, ma spesso sottovalutato; Jones e coll. riportano un'incidenza variabile tra il 15 e il 30% dei casi di LLA all'esordio⁹; esso è associato ad altri sintomi nel 40% o è sintomo principale nel 25% dei casi. Spesso è diffuso e coinvolge tipicamente le ossa lunghe; possono essere presenti mialgie, zoppia, fino anche al rifiuto a camminare soprattutto al di sotto dei 3 anni, artralgia e artrite monoarticolare. Tali sintomi e segni sono sovente associati ad aste-

nia, febbricola, anoressia e calo ponderale; meno frequenti la linfadenopatia e l'organomegalia.

Jonsson e coll. hanno riportato che i pazienti con solo dolore osseo frequentemente presentano valori ematologici normali o lievemente alterati all'esordio di LLA⁸. Jones e coll., invece, hanno dimostrato che la presenza di dolore notturno, leucopenia ($<4 \times 10^9/L$) e conta piastrinica compresa tra $150-200 \times 10^9/L$, ha sensibilità del 100% e specificità dell'85% nella diagnosi di LLA⁹.

Nella valutazione degli esami di laboratorio, alti livelli di LDH, VES, PCR, anche con emocromo normale devono imporre una riflessione più approfondita⁷ anche se è necessario ricordare che Jones e coll., hanno ribadito il concetto che la LDH ha bassa sensibilità per leucemia (53%), valore simile a quello riscontrato in studi precedenti⁹.

Nel caso presentato, i valori di LDH, VES e PCR potevano essere compatibili con una qualunque patologia accompagnata da citolisi, come l'anemia, la miosite, oppure una neoplasia, specie una leucemia o un linfoma, condizioni in cui può coesistere un emocromo senza leucocitosi e senza evidenza di cellule blastiche.

Jones e coll., inoltre, hanno riportato che nel 75% dei casi di LLA all'esordio non si evidenziano blasti in circolo⁹, a meno che non si tratti di una forma molto aggressiva o di uno stadio già avanzato con importante leucocitosi. L'indagine decisiva è l'esame del midollo osseo, che in quasi tutti i pazienti si trova completamente sostituito da linfoblasti leucemici¹.

L'esordio di LLA con tale quadro clinico e con emocromo senza chiari segni di interessamento midollare, è spesso confondente e causa ritardo diagnostico, anche se la prognosi è buona⁸. Nel caso di F. era presente attività midollare, dimostrata sia dall'iniziale risalita del valore dell'emoglobina, sia dalla presenza di reticolociti nel circolo periferico; l'inversione della formula leucocitaria per l'età, infine, non appariva tale da risultare immediatamente indicativa di un disordine della linfopoiesi. Giova, però, ricordare che essendo comunque il dolore osseo uno dei sintomi di sospetto di una possibile neoplasia in età pediatrica, la giusta collocazione del sintomo deve derivare da una attenta interpretazione del mosaico di tessere rappresentato dalla valutazione clinica del paziente, delle caratteristiche del dolore, dagli esami di laboratorio e dalla diagnostica per immagini.

Poiché vari autori hanno sottolineato l'importanza di eseguire l'aspirato midollare prima che avvenga l'immissione in circolo dei blasti^{10,11}, è bene sempre considerare questa opportunità diagnostica quando ci si imbatte in pazienti con dolore osteo-articolare, soprattutto se diffuso e notturno e che presentano un quadro laboratoristico poco significativo e non correlato alla clinica.

Il vero elemento confondente in questo caso clinico è stato paradossalmente l'apparente benessere di F. che mal legava con le patologie prese in considerazione nella diagnosi differenziale, in cui le condizioni generali sono compromesse e il piccolo paziente appare piuttosto sofferente. È stata, quindi, la valutazione clinica, piuttosto che gli esami di laboratorio, il motore del sospetto che ci ha indotti a effettuare l'adeguato approfondimento diagnostico.

Il caso di F. rappresenta un buon esempio per ribadire il concetto medico, fondamentale e altamente pedagogico, che è sempre il sospetto clinico che deve guidare alla diagnosi e alla scelta degli esami decisivi per la corretta diagnosi.

Articoli di Medico e Bambino correlati:

Galletto C, Bertorello N, Barisone E, Mazzone R, Andreacchio A. UN CASO DI ZOPPIA. *Medico e Bambino pagine elettroniche* 2007;10(1) [full text]

Bartolozzi G. TRATTAMENTO DELLA LEUCEMIA LINFOLASTICA ACUTA. *Medico e Bambino pagine elettroniche* 2006; 9(2) [full text]

Bassanese S, T. Gerarduzzi T, Marchetti F. UNA BAMBIANA CON FEBBRE E DOLORE ALLE OSSA. *Medico e Bambino pagine elettroniche* 2004; 7(4) [full text]

Bibliografia

- William MC, Ching-Hon Pui. Leukemias. In: Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 2000.
- Abn-Arafeh I, Russell G. Recurrent limb pain in schoolchildren. *Arch Dis Child* 1996;74:336-9.
- Aasland A, Flato B, Vandvick IH. Psychosocial factors in children with idiopathic musculoskeletal pain: a prospective, longitudinal study. *Acta Paediatr* 1997;86:740-6.
- Malleson PN, Al-Matar M, Petty RE. Idiopathic musculoskeletal pain syndrome in children. *J Rheumatology* 1992;19:1786-9.
- Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*, 2007;369:767-78.
- Ravelli A, Felici E, Magni-Manzoni S, et al. Patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. *Arthritis Rheum* 2005; 52:826-32.
- Trapani S, Grisolia F, Simonini G, et al. Incidence of occult cancer in children presenting with musculoskeletal symptoms: a 10-year survey in a pediatric rheumatology unit. *Semin Arthritis Rheum*. 2000 Jun;29(6):348-59.
- Jonsson OG, Sartain P, Ducore JM, et al. Bone pain as an initial symptom of childhood acute lymphoblastic leukemia: association with nearly normal hematologic indexes. *J Pediatr*. 1990;117(2 Pt 1):233-7.
- Jones OY, Spencer CH, Bowyer SL, et al. A multicenter case-control study on predictive factors distinguishing childhood leukemia from juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics*. 2006;117(5):e840-4.
- Ostrov BE, Goldsmith DP, Athreya BH. Differentiation of systemic juvenile rheumatoid arthritis from acute leukemia near the onset of disease. *J Pediatr* 1993;122:595-598.
- Bradlow A, Barton C. Arthritic presentation of childhood leukemia. *Postgrad Med J* 1991;67:562-64.