

# La presentazione clinica della leucemia in età pediatrica: revisione sistematica e meta-analisi dei dati della letteratura

Clarke RT, Van den Bruel A, Bankhead C, et al.

**Clinical presentation of childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis**

Arch Dis Child 2016;101:894-901

## Metodo

### Obiettivo (con tipo studio)

Revisione sistematica con metanalisi degli articoli pubblicati fino al 2014 relativi alla frequenza dei segni e dei sintomi della leucemia all'esordio, finalizzata ad aumentare la possibilità di effettuare una diagnosi precoce.

### Popolazione

Tutti gli studi presenti in MEDLINE e EMBASE riguardanti la presentazione clinica della leucemia in una popolazione tra 0 e 18 anni, senza restrizione di data e linguaggio.

**Criterio di inclusione:** studi sia retrospettivi che prospettici, di qualunque disegno, che descrivono la frequenza dei segni e sintomi al momento della diagnosi, con la raccolta dei dati di almeno 10 pazienti di età 0-18 anni, con qualsiasi tipo di leucemia.

**Criterio di esclusione:** studi che hanno selezionato i casi sulla presenza solo di alcune manifestazioni cliniche della leucemia, e studi che riportavano dati sia di adulti che di bambini, nei quali non era possibile estrapolare i dati dei soggetti in età pediatrica.

### Esposizione

Diagnosi di leucemia.

### Outcome/Esiti

Frequenza dei sintomi presenti all'esordio della leucemia.

### Tempo

Sono stati ricercati i lavori pubblicati fino a dicembre 2014.

## Risultati principali

Dei 12303 lavori valutati, 33 sono stati inclusi nello studio. Si tratta di studi di coorte retrospettivi effettuati in 21 diversi paesi (3084 bambini), ciascuno con un campione tra i 10 e i 406 soggetti. Sono stati rilevati 95 segni e sintomi della leucemia all'esordio e la loro rispettiva frequenza. In più del 50% dei bambini era presente almeno uno dei seguenti 5 segni: epatomegalia (64%), splenomegalia (61%), pallore (54%), febbre (53%) ecchimosi (52%). Almeno uno dei seguenti 8 altri segni era presente in una percentuale che andava da un terzo alla metà dei bambini: infe-

zioni ricorrenti (49%), stanchezza (46%), dolore agli arti (43%), epatosplenomegalia (42%), ecchimosi/petecchie (42%), linfoadenomegalia (41%), tendenza al sanguinamento (38%) o rash cutaneo (35%). Il 6% dei bambini era asintomatico alla diagnosi. Solo di 14 segni e sintomi è stata possibile calcolare la frequenza nei sottogruppi "leucemia acuta" vs "leucemia cronica". La febbre è più comune nella leucemia acuta (62% IC 95% 51 - 73) rispetto alla cronica (31% IC 95% 13 - 49), mentre la splenomegalia è più frequente nelle leucemia cronica (77% IC 95% 62 - 92) che nell'acuta (56% IC 95% 40 - 73).

## Conclusioni

Più del 50% dei bambini con leucemia hanno fegato o milza palpabili, o pallore, o febbre o ecchimosi alla diagnosi. Sono anche comuni sintomi di interessamento addominale come anoressia, perdita di peso, dolore o distensione addominale. Sintomi di interessamento dell'apparato muscolo scheletrico come dolore alle gambe e alle articolazioni non devono essere sottovalutati. Bambini con patologie non chiare richiedono una approfondita anamnesi e un attento esame clinico, che dovrebbe includere la palpazione dell'addome, la ricerca della linfoadenopatia superficiale e un'attenta valutazione della cute. La presenza contemporanea di più segni e sintomi dovrebbe allertare il clinico verso una possibile leucemia.

## Altri studi sull'argomento

Recentemente su Quaderni acp è stato pubblicato una review sulle leucemie acute, nella quale sono descritti i più comuni sintomi di esordio di questa patologia. Tra questi sono presi in considerazione soprattutto la febbre, che rappresenta il sintomo più comune di esordio della leucemia (50-60% dei casi) insieme alla epato-splenomegalia e spesso è seguita dalla successiva comparsa di petecchie e/o ecchimosi, linfoadenopatia, masse addominali. I dolori ossei diffusi costituiscono il sintomo d'esordio nel 33-50% dei casi (**Tabella**) [1]. Uno studio retrospettivo danese ha valutato 286 bambini con LLA diagnosticata dal 1992 al 2013, evidenziando come 53 di essi (18.5%) hanno presentato all'esordio una sintomatologia articolare, nella metà dei casi con segni obiettivi di artrite. Nella maggior parte dei casi si trattava di un'artrite asimmetrica, pauciarticolare (1-2 articolazioni). Le articolazioni più frequentemente interessate sono state il ginocchio e l'anca (35% ciascuna), seguite da caviglia, polso, gomito, ma anche piccole articolazioni di mani e piedi in circa il

**Tabella. Sintomatologia clinica all'esordio delle leucemie acute [da: Tornesello A., et al. Le mille facce della leucemia. Quaderni acp 2016;23(3):100-106]**

Sintomo e segno	LLA (%)	LMA (%)
Pallore	55	25
Perdita di peso	13	22
Stanchezza	50	19
Anoressia	33	22
Febbre	61	34
Manifestazioni emorragiche	48	18
Dolori osteoarticolari	23	18
Dolori addominali	19	13
Adenopatia	50	14
Splenomegalia	63	>50
Epatosplenomegalia	68	>50

10% dei casi. La diagnosi inizialmente posta è stata quella di artrite reattiva, seguita da quella di osteomielite e artriti idiopatiche giovanili. Il quadro ematologico e clinico non era conclamato e il ritardo diagnostico è stato in media di 4 settimane (vs 2 settimane nei casi di LLA senza artrite) [2]. Segni e sintomi della leucemia acuta in 75 bambini al momento della diagnosi, raccolti tra il 2003 al 2005 in una casistica del NRS Medical College di Kolkata, una regione del Bengala (India) sono: febbre (85.3%), pallore (64%), epatomegalia (72%), splenomegalia (60%) e linfonadenomegalia (50.7%). I segni e i sintomi meno comuni sono il dolore addominale (9.3%), i dolori articolari (9.3%), l'ematemesi e la melena (8%), la diarrea (5.3%). Particolare attenzione va riservata a questi ultimi, secondo gli autori di questa ricerca retrospettiva, per evitare un ritardo nella diagnosi [3].

### Che cosa aggiunge questo studio

Questo studio mette in evidenza la frequenza di alcuni sintomi addominali come anoressia/perdita di peso (prevalenza 29%), dolori addominali (12%), distensione addominale (11%) che non vengono presi in considerazione dalle linee guida NICE (National Institute for Health and Care Excellence) per la diagnosi di leucemia. Inoltre, nell'ambito dei sintomi da sindrome emorragica, oltre a quelli riportati dalle linee guida NICE (ecchimosi e petecchie), viene segnalato tra le manifestazioni di leucemia anche il sanguinamento delle mucose, specie gengivale, in ben il 25% dei casi. Infine, lo studio mette in evidenza, oltre ai dolori ossei persistenti/non spiegati presi in considerazione dalla linea guida NICE, anche i dolori agli arti (11% dei casi), alle articolazioni (15%) e l'impotenza funzionale (23%), non riportati nella suddetta linea guida.

### Commento

#### Validità interna

**Disegno dello studio:** la definizione del quesito è chiara, sono definiti i criteri di eleggibilità dei lavori, è descritta la strategia di ricerca. Analisi condotta da più ricercatori in modo indipendente. **Limiti:** i limiti di questa metanalisi, sono legati al tipo di studi disponibili in letteratura. Tutti gli studi inclusi sono retrospettivi,

e non vi è nessuno studio caso-controllo. Di conseguenza non è possibile stabilire l'accuratezza diagnostica delle manifestazioni cliniche riportate. Solo 13 studi (39%) hanno incluso tutti i casi di leucemia verificatisi nel periodo studiato, 3 studi spiegano perché hanno escluso una serie di casi eleggibili, in 17 studi non è chiaro se siano stati inclusi tutti i casi verificatisi nel periodo dello studio. Infine non ci sono dati sulla frequenza di combinazione dei sintomi, e in 16 degli studi analizzati non è descritto il momento in cui sono stati registrati i sintomi. L'alta eterogeneità degli studi inclusi non ha permesso l'analisi per sottogruppi.

**Esiti:** ben rilevanti e ben definiti.

**Conflitto di interesse:** assente.

#### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** quella che afferisce nell'ambulatorio del pediatra di libera scelta.

**Tipo di intervento:** rilevante, aver chiaro i segni e sintomi di una leucemia all'esordio, compresi quelli meno comuni può evitare un ritardo di tempo nella diagnosi.

1. Tornesello A, Giuliano M, Mastronuzzi A. Le mille facce della leucemia. Quaderni acp 2016;23(3):100-106

2. Brix N, Rosthøj S, Herlin T, et al. Arthritis as presenting manifestation of acute lymphoblastic leukaemia in children. Arch Dis Child. 2015;100(9):821-5

3. Biswas S, Chakrabarti S, Chakraborty J, et al. Childhood acute leukemia in West Bengal, India with an emphasis on uncommon clinical features. Asian Pac J Cancer Prev. 2009;10(5):903-6

#### Scheda redatta dal gruppo di lettura di Verona:

Paolo Brutti, Paolo Fortunati, Donatella Merlin, Federica Carraro, Claudio Chiamenti, Franco Raimo, Mara Tommasi.