

# Inicijalna prezentacija i zbrinjavanje akutne leukemije u djece

Adella Pancer<sup>1</sup>, Danijel Bursać<sup>1,2</sup>, Izabela Kranjčec<sup>1,3,4</sup>

*Uvod:* Osim suvremenih kemoterapijskih protokola i poboljšanog suportivnog liječenja, odličnom ishodu zbrinjavanja akutne leukemije (AL) u djece pridonosi adekvatno prepoznavanje inicijalne prezentacije bolesti te pravodobno započeti dijagnostičko-terapijski koraci.

*Metode:* Da bi utvrdili kliničke i laboratorijske karakteristike pedijatrijske AL te vrijeme proteklo od hospitalizacije do diferentne obrade i početka liječenja, provedeno je retrospektivno istraživanje u Klinici za dječje bolesti Zagreb, u djece i adolescenata s novodijagnosticiranom akutnom limfoblastičnom (ALL) i akutnom mijeloičnom leukemijom (AML) u razdoblju 2017.-2021. godine. Prikupljeni su demografski (dob, spol) i klinički (simptomi i znakovi, somatski status, dijagnoza, ishod) podaci te laboratorijski nalazi. Zabilježeni su datumi prijema, hematološke obrade i početka kemoterapije.

*Rezultati:* U petogodišnjem razdoblju u 32 djece dijagnosticirana je AL (53 % djevojčica, medijan dobi 4.5 godina), od čega 81 % ALL (54 % djevojčica, medijan 4 godina) i u 6 pacijenata AML (50 % djevojčica, medijan 10 godina). Najčešći simptomi AL-a bili su bljedoća (66 %), slabost i malaksalost (56 %) te kožna/sluznička krvarenja (50 %), koja su ujedno najčešći klinički znak uz organomegaliju. Dominantno odstupanje u krvnoj slici svih ispitanika bilo je anemija (88 %), a pancitopenija prisutna u četvrtine (medijan hemoglobina 76 g/L, trombocita  $81.5 \times 10^9/L$ , leukocita  $6.73 \times 10^9/L$ ). Prosječno vrijeme do diferentne dijagnostike iznosilo je 2 dana (podjednako za ALL i AML), uz dodatno 1 dan za ALL i 2 dana za AML do početka liječenja.

*Zaključci:* Inicijalna klinička prezentacija AL-a u djece, iako nespecifična, u kombinaciji s karakterističnim laboratorijskim odstupanjima u iskusnih kliničara rano pobuđuje sumnju na maligno hematološko zbivanje, što pridonosi pravodobnom započinjanju dijagnostičko-terapijskog postupka.

**Ključne riječi:** LEUKEMIJA, LIMFOBLASTIČNA; LEUKEMIJA, MIJELOIČNA; DJECA; SIMPTOMI I ZNAKOVI

<sup>1</sup> Sveučilište Sjever, Jurja Križanića 31b, 42000 Varaždin

<sup>2</sup> Klinička bolnica Merkur, Zajčeva 19, 10000 Zagreb

<sup>3</sup> Zavod za onkologiju i hematologiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, Zagreb

<sup>4</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Braće Branchetta 20, 51000 Rijeka

Istraživanje je provedeno u Zavodu za onkologiju i hematologiju, Klinike za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb

## UVOD

Leukemije dječje dobi čine oko trećinu malignih tumora u djece, pri čemu daleko najveći broj pripada akutnim leukemijama (AL) (1). Otprilike 75 % pedijatrijskih akutnih leukemija čine akutne limfoblastične leukemije (ALL), a preostalih dvadesetak posto akutne mijeloične (AML) (1).

U Republici Hrvatskoj godišnje tridesetak djece oboli od ALL-a (2). Početni simptomi ALL-a uključuju simptome i znakove zatajenja koštane srži, a rjeđe se prezentiraju klinički detektibilnom ekstramedularnom bolesti (3). Simptomi ALL-a su uglavnom nespecifični te uključuju umor, bljedilo, febrilitet, bolove u kostima i zglobovima, dok su u kliničkom statusu djece prisutni uglavnom uvećani limfni čvorovi, jetra i /ili slezena (3). Moguća je pojava krvarenja na koži i sluznicama, a kao znakovi poremećenog intrakranijalnog tlaka uslijed zahvaćenosti središnjeg živčanog sustava, mogu se javiti glavobolja, povraćanje, razdražljivost, poremećaj vida i konvulzije (3). Dijagnoza se postavlja na temelju detaljne anamneze i fizikalnog pregleda, hematoloških i biokemijskih nalaza, rezultata slikovne obrade, no zaključno po prispjehu nalaza punktata koštane srži te analize cerebrospinalnog likvora (3). Suvremenim liječenjem, koje uključuje kemoterapiju prilagođenu skupini rizika, radioterapiju u slučaju zahvaćenosti središnjeg živčanog sustava i alogenu transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica u odabranim slučajevima, u Hrvatskoj se postiže petogodišnje preživljenje od 85 %, što je usporedivo s razvijenim europskim zemljama (3).

AML se u djece javlja znatno rjeđe, prema podacima Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, u manje od deset djece godišnje (2). Klinička slika je također uglavnom posljedica bujanja leukemijskih stanica, stoga nerazlučiva od kliničke prezentacije ALL-a, a uključuje simptome i znakove poput astenije, gubitka apetita, vrućice, bolova u kostima, hepatomegalije i splenomegalije, kao i infekcije, bljedoću te krvarenje (4). Dijagnostički postupnik jednak je kao i za ALL, dok je liječenje bazirano na kratkim, no vrlo intenzivnim kemoterapijskim ciklusima, praćenim razdobljima dugotrajne i duboke hematološke aplazije sa svim njenim komplikacijama (4). Važnu ulogu u liječenju također zauzima alogena transplantacija krvotvornih matičnih stanica. Stope preživljenja za

djecu i adolescente od AML-a u razvijenom svijetu iznose oko 70 % (4).

Kao što je ranije istaknuto, budući da su simptomi i znakovi akutne leukemije u djece uglavnom nespecifični, roditelji ih ponekad zanemaruju ili pripisuju čestim, uglavnom bezazlenim stanjima tipičnim za pedijatrijsku populaciju, što je glavni uzrok odgođenog prepoznavanja bolesti i od strane medicinskog osoblja. Međutim, rano postavljena sumnja na maligno zbivanje, promptno indicirana usmjerena dijagnostika i pravodobni početak kemoterapije pridonose većoj mogućnosti uspješnog izlječenja (5).

Cilj našeg istraživanja bio je opisati prezentirajuće simptome i znakove akutne leukemije u djece, zabilježiti odstupanja u osnovnim hematološkim nalazima kao i utvrditi vrijeme potrebno za provedbu diferentnog dijagnostičkog postupka, odnosno, početak liječenja ove najčešće pedijatrijske zloćudne bolesti u tercijarnoj zdravstvenoj ustanovi u Republici Hrvatskoj.

## ISPITANICI I METODE

Provedeno je retrospektivno, opservacijsko istraživanje inicijalne prezentacije i zbrinjavanja akutnih leukemija u djece oba spola, dobi 0–18 godina, u kojih je postavljena dijagnoza ALL-a i AML-a u Zavodu za onkologiju i hematologiju Klinike za dječje bolesti Zagreb, u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2021. godine.

Iz postojeće elektroničke medicinske dokumentacije prikupljeni su demografski (dob, spol, godina dijagnoze) i klinički podaci (točna dijagnoza, anamneza - simptomi i znakovi bolesti, klinički znakovi-odstupanja u kliničkom statusu, kemoterapijski protokol, imunofenotip i skupina rizika za ALL, relaps, ishod).

Pretraženi laboratorijski podaci uključivali su broj trombocita i leukocita te koncentraciju hemoglobina u inicijalnim kompletnim krvnim slikama. Trombocitopeniju smo definirali kao broj trombocita manji od  $150 \times 10^9/L$ , leukocitozu kao broj leukocita veći od  $11 \times 10^9/L$ , a leukopeniju kao broj leukocita manji od  $5 \times 10^9/L$  kod djece do 10 godina i manji od  $4.5 \times 10^9/L$  kod djece starije od 10 godina. Anemija je kod djece do pete godine definirana kao koncentracija hemoglobina (Hb)  $< 110$  g/L, do dvanaeste godine kao Hb  $< 115$  g/L, od 12. do 14. godine kao Hb  $< 120$  g/L, kod djevojčica sta-

**Tablica 1.** Demografski podaci ispitanika

	AL		ALL		AML	
	N	%	N	%	N	%
Ukupan broj ispitanika	32	100%	26	81%	6	19%
Godina dijagnoze						
2017.	3	9%	2	6,25%	1	3,13%
2018.	11	34%	10	31,25%	1	3,13%
2019.	7	22%	7	22%	0	0%
2020.	6	19%	3	9,4%	3	9,4%
2021.	5	16%	4	12,5%	1	3,13%
Spol						
Muški	15	47%	12	46%	3	50%
Ženski	17	53%	14	54%	3	50%
Dobne skupine						
0-1	1	3,12%	1	3,84%	0	0%
1-5	19	59,38%	18	69,23%	1	16,66%
6-10	8	25%	6	23,07%	2	33,33%
11-14	3	9,38%	1	3,84%	2	33,33%
15-18	1	3,12%	0	0%	1	16,66%

rijih od 15 godina kao Hb <120 g/L i dječaka Hb <130 g/L (6). Također je zapisana prisutnost blasta u razmazu periferne krvi.

Zabilježen je bolnički odjel inicijalne hospitalizacije, kao i vrijeme, izraženo u danima, proteklo od prijema u bolnicu do diferentne dijagnostike (punkcije koštane srži), od dijagnostike do početka liječenja (prvog dana kemoterapije) te vrijeme od bolničkog prijema do početka liječenja.

Podaci su uneseni u Microsoft Excel tablice, s pomoću kojeg je učinjena osnovna, deskriptivna statistika. Rezultati poput dobi ispitanika, laboratorijskih vrijednosti i vremena obrade izraženi su kao srednja vrijednost, medijan i raspon varijable, a preostali kao apsolutni broj i postotak.

Istraživanje je provedeno sukladno načelima Helsinške deklaracije, uz odobrenje Etičkog povjerenstva Klinike za dječje bolesti Zagreb (31.10.2024., Ur. broj:01-23/49-3-24).

## REZULTATI

U navedenom petogodišnjem razdoblju dijagnoza akutne leukemije postavljena je u 32 djece. Prosječna dob svih ispitanika iznosila je 5.6 godina (medijan 4.5, raspon 6 mjeseci- 17 godina), pri čemu je prosječna dob ispitanika s ALL-om bila 4.7 godina (medijan 4, raspon 6 mjeseci- 14 godina), a

ispitanika s AML-om 9.6 godina (medijan 10, raspon 2- 17 godina). Demografski podaci ispitanika prikazani su u Tablici 1.

Četvero djece premješteno je u Zavod iz drugih bolnica, troje djece inicijalno je hospitalizirano u Jedinici za intenzivno liječenje naše Klinike, a petero je započelo bolničku obradu na drugim pedijatrijskim odjelima Klinike (3 na odjelu pulmo-alergologije i 2 na odjelu imuno-reumatologije).

Simptomi bolesti koje su naveli roditelji i djeca prilikom prve hospitalizacije prikazani su u Tablici 2, a najčešća odstupanja u kliničkom statusu zabilježena od strane liječnika koji je indicirao bolnički prijem i obradu prikazana su u Tablici 3.

Anemija je zabilježena u 88 % sve djece s AL-om (85 % a ALL-om i 100 % s AML-om), a trombocitopenija u 81 % svih ispitanika (85 % s ALL-om i 67 % s AML-om). Leukociti su bili povišeni u 38 % sve djece (35 % u ALL i 50 % u AML skupini), a u 41 % sniženi (42 % djece s ALL-om i 33 % djece s AML-om). Pancitopenija je verificirana u 8 od ukupnog broja ispitanika (25 %), od čega nešto češće u ALL, nego AML skupini (27 % naspram 17 %). Blasti su zapaženi u 78 % uzoraka razmaza periferne krvi (77 % djece s ALL i 83 % s AML). Vrijednosti hemoglobina, trombocita i leukocita detektirane u inicijalnoj kompletnoj krvnoj slici ispitanika prikazane su u Tablici 4.

**Tablica 2.** Najčešći simptomi akutne leukemije

Inicijalni simptomi	AL		ALL		AML	
	N	%	N	%	N	%
Vrućica	17	53%	15	58%	2	33%
Slabost, malaksalost, bezvoljnost	18	56%	16	62%	2	33%
Inapetencija, gubitak na tjelesnoj masi	15	47%	14	54%	1	17%
Bljedilo	21	66%	18	69%	3	50%
Kožna, sluznička krvarenja	16	50%	13	50%	3	50%
Bolovi u kostima i zglobovima	11	34%	10	38%	1	17%
Uvećani limfni čvorovi	12	38%	10	38%	2	33%
Ostalo	23	72%	17	65%	6	100%
Ukupno	32	100%	26	81%	6	19%

**Tablica 3.** Najčešći klinički znakovi akutne leukemije

Klinički znakovi	AL		ALL		AML	
	N	%	N	%	N	%
Bljedilo	24	75%	19	73%	5	83%
Znakovi krvarenja	17	53%	14	54%	3	50%
Limfadenopatija	9	28%	8	31%	1	17%
Organomegalija	17	53%	16	62%	1	17%
Ukupno	32	100%	26	81%	6	19%

**Tablica 4.** Nalazi inicijalne kompletne krvne slike

Laboratorijski nalazi	AL			ALL			AML		
	Prosjeak	Medijan	Raspon	Prosjeak	Medijan	Raspon	Prosjeak	Medijan	Raspon
Hemoglobin (g/L)	81.68	76	28-135	80.46	72	41-135	87	87	28-124
Trombociti ( $\times 10^9/L$ )	104.78	81.5	4-454	98.15	54.5	4-454	133.5	131	56-207
Leukociti ( $\times 10^9/L$ )	29.74	6.73	1.64-283.31	30.11	5.78	1.8-283.31	28.19	17.29	1.64-67.65

Prosječno vrijeme od bolničkog prijema do punkcije koštane srži iznosilo je 2.19 dana za svu djecu (2.07 u ALL i 2.7 u AML skupini), s medijanom 1 dan za AL i ALL bolesnike (raspon 0 - 22) te 2 dana (raspon 1 - 6) za AML bolesnike. Vrijeme od punkcije koštane srži do početka liječenja iznosilo je u prosjeku 1.19 dana u cijeloj kohorti (medijan 1 dan, raspon 0-5 dana), 1 dan u ALL (medijan 1 dan, raspon 0 - 4) i 2 dana u AML skupini (medijan 2 dana, raspon 1 - 5).

Sva djeca s ALL-om liječena su prema ALL Inter Continental (IC)- Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) 2009 protokolu. Od svih dijagnosticiranih ALL-ova, svega 8 % (N=2) je bilo T-imunofenotipa, dok je polovica djece (54 %) svrstana u skupinu srednjeg rizika, a otprilike četvrtina u skupine standardnog i visokog rizika (21 % i 25 %). Djeca s AML-om liječena su prema AML BFM 2012 Regi-

stry protokolu, a s obzirom na mali broj pacijenata, daljnja distinkcija AML grupe s obzirom na French-American-British (FAB) klasifikaciju i skupinu rizika nije učinjena.

Relaps je zabilježen u 3 od ukupnog broja bolesnika, dvoje s ALL-om i jednog s AML-om. Alogena transplantacija krvotvornih matičnih stanica provedena je u 4 djece (2 s ALL i 2 s AML). Smrtni ishod uslijedio u 4 bolesnika, 3 s ALL-om (u svih uslijed teške sepse) i jednog s AML-om (u drugom relapsu, uslijed daljnje progresije bolesti).

## RASPRAVA

Suvremenim kemoterapijskim protokolima u današnje vrijeme u razvijenim zemljama poput zapadnoeuropskih, Kanade i Australije, postižu se petogodišnje stope izlječenja akutne leukemije u

djece, adolescenata i mladih odraslih od 85 % (7). Preživljenje za djecu i adolescente oboljele od akutne limfoblastične leukemije u dijelovima Europe i Sjeverne Amerike premašuje 80 %, dok su rezultati liječenja akutne mijeloične leukemije desetljećima lošiji i iznose nešto više od 70 % (7).

Osim kemoterapije prilagođene skupini rizika i naprednijeg potpornog liječenja, naročito uspješnije borbe protiv infekcija, boljim ishodima liječenja najčešće zloćudne bolesti u djece, akutne leukemije, svakako pridonosi rano prepoznavanje simptoma i znakova bolesti, hitna dijagnostika i pravovremeni početak liječenja (8). Naime, rezultati nedavnog istraživanja Pula i suradnika u Poljskoj pokazuju da odgode primjene citostatika, naročito u prvih tjedan dana liječenja, odnosno, do 8. dana terapije indukcije, statistički značajno povećavaju rizik od smrtnog ishoda i relapsa za trećinu u djece liječene od ALL-a (8). Kasno započinjanje kemoterapije u pedijatrijskih bolesnika s ALL-om u Etiopiji, prema studiji Hailu i kolega, također je značajno povećalo mortalitet u indukciji (9). Podaci brojnih drugih studija u različitim populacijama konzistentni su s navedenima, uz generalni zaključak negativnog utjecaja prolongiranog dijagnostičkog postupka i početka terapije na ishod liječenja pedijatrijskih slučajeva ALL-a (10, 11). Pojedini pak autori recentno nisu dokazali statistički značajan negativan efekt dugog dijagnostičkog intervala na ukupno preživljenje djece s leukemijom ako je bolest po pitanju biologije pravilno i detaljno klasificirana te sukladno tome i liječena (12).

Rezultati našeg istraživanja pokazali su da prosječno vrijeme od hospitalizacije djeteta do diferentne obrade, odnosno punkcije koštane srži, iznosi dva dana i za ALL i AML, dok se s liječenjem započinje drugi dan po učinjenom dijagnostičkom postupku u slučaju dijagnoze ALL-a, odnosno, u roku 48 h u slučaju AML-a. Rezultati su usporedivi s rezultatima studije Bakera i suradnika na skupini tisuću djece s ALL-om u Kanadi (13), s prosječnim vremenom do dijagnoze i liječenja od jednog dana, za razliku od izuzetno dugog vremena dijagnostike od 11 dana i dodatnih 8 dana do početka liječenja u etiopijskih pedijatrijskih bolesnika (9). Navedeno govori u prilog verziranosti medicinskog osoblja Zavoda u prepoznavanju inicijalne prezentacije akutnih leukemija u djece te osviještenosti o potrebi indiciranja promptne dijagnostike i neodgodivog početka liječenja.

Osim produljenja dijagnostičkog intervala od strane bolničkog medicinskog osoblja, dugo vrijeme proteklo od početka simptoma do prvog kontakta s pedijatrijskim onkologom, prema rezultatima većine studija, također ima negativan utjecaj na ukupno preživljenje djece s ALL-om (14). U razvijenim zemljama jedan od faktora kasnijeg upućivanja djeteta sa suspektnom leukemijom subspecijalisti je primarna skrb pružena od strane liječnika opće medicine, a ne primarnog pedijatra (15). Prema rezultatima istraživanja Linsa i suradnika na skupini brazilske djece, kasnije će pomoć u tercijarnom pedijatrijskom onkološkom centru ujedno potražiti obitelji koje žive udaljenije, s više od troje djece, u kojima je otac nižeg stupnja edukacije te ako je glavni simptom leukemije koštana/zglobna bol (16).

Artritis kao inicijalni znak ALL-a može utjecati na odgodu postavljanja dijagnoze do četiri tjedna i u razvijenim zemljama, a učestalost zahvaćenosti kostiju i zglobova prema literaturnim podacima iznosi i više od 50 % (17, 18). Koštano-zglobna zahvaćenost bila je jedan od prvih simptoma akutne leukemije u više od trećine svih naših ispitanika, s dvostrukom učestalošću u djece s ALL-om u usporedbi s AML-om. Literaturni podaci također govore u prilog značajno češćih osteoartikularnih manifestacija u limfoblastičnoj leukemiji (18). Upravo je izuzetno dugi dijagnostički interval od 22 dana, koji značajno odstupa od prosječnog, zabilježen u dječaka u kojeg se ALL prezentirao bolovima u desnoj ruci bez drugih kliničkih i laboratorijskih odstupanja te je inicijalno zbrinut na imuno-reumatološkom odjelu Klinike.

Dok su najčešći inicijalni simptomi u djece s ALL-om bili bljedilo, slabost i malaksalost te vrućica, AML se najčešće, osim bljedila, prezentirao kožnim i sluzničkim krvarenjima, kao i nespecifičnim simptomima poput kašlja, glavobolje i smetnji vida, zubobolje i bolova u trbuhu. Predominacija nespecifičnih, sistemskih simptoma u skupini naših ALL ispitanika sukladna je literaturnim podacima o učestalosti, ovisno o autoru, bljedoće do 95.2 %, vrućice do 84.2 %, malaksalosti do 81 % i gubitka apetita do 72 % slučajeva (14, 19, 20). Iznenađuju podaci Bernbecka i suradnika, koji izvještavaju o nedostatku nespecifičnih, a opet karakterističnih leukemijskih simptoma u polovice svojih ispitanika, odnosno, o 5 % slučajeva u kojima je ALL bila

slučajan nalaz (21). Upravo zato nužno je razmišljati i o najčešćim ekstramedularnim prezentacijama ALL-a, koje osim zahvaćenosti mišićno-koštanog sustava, između ostalog, uključuju renalne i hepatičke simptome, potom neurološke, dermatološke i oralne manifestacije (22). Upravo su oralne manifestacije česte u djece s AML-om, opisane i u do 90 % slučajeva, a odnose se najčešće na mukozna krvarenja, ulceracije i hiperplaziju gingiva (23). U niti jednog od naših ispitanika nije utvrđena zahvaćenost središnjeg živčanog sustava, dok su difuzne kožne lezije koje bi odgovarale leukemijskim infiltratima bile vidljive u jednog dječaka s AML-om.

Klinički je limfadenopatija verificirana u nešto više od četvrtine naših ispitanika s ALL, što je upola manje od zastupljenosti navedene u hematološkim udžbenicima, dok je prisutnost organomegalije u oko 60 % djece sukladna literaturnim podacima (24 - 26). Infiltracija limfnih čvorova, slezene i jetre značajno je frekventniji znak u djece s ALL-om nego AML-om, prema rezultatima našeg i dosadašnjih istraživanja (27). Najčešća pak odstupanja u somatskom statusu, zabilježena od strane bolničkog liječnika prvog kontakta, odgovaraju zapažanjima roditelja (bljedilo, krvarenja u kožu i sluznice) uz često detektirani srčani šum, što je očekivani auskultacijski nalaz s obzirom na anemiju kao najfrekventniju citopeniju.

Prisutnost citopenija u prvim nalazima potpunih krvnih slika naših ispitanika, uključujući i pancitopeniju, odgovara literaturnim navodima u različitim populacijama (20, 28). Anemija je, naime, bila prisutna u svih bolesnika s AML-om i gotovo svih s ALL-om, dok je trombocitopenija bila češća u djece s ALL-om, iako su kliničke manifestacije u smislu krvarenja bile jednako zastupljene u obje skupine. Leukocitozu češće susrećemo u bolesnika s AML-om, no u našoj kohorti hiperleukocitoza ( $L > 50 \times 10^9/L$ ) je bila prisutna u petero naših ispitanika, od čega troje s ALL-om. Dvoje od troje bolesnika s ALL-om i hiperleukocitozom ( $L > 100 \times 10^9/L$ ) inicijalno se prezentiralo gastrointestinalnim smetnjama (distenzija abdomena, proljev i povraćanje, nenapredovanje na tjelesnoj masi), od čega jedna djevojčica u dojenačkoj dobi. U oba bolesnika uslijedio je smrtni ishod uslijed sepse, u navedene pacijentice tijekom liječenja relapsa, što je u skladu s recentnim literaturnim podacima hiper-

leukocitoze kao rizičnog faktora infekcija i negativnog prognostičkog faktora konačnog ishoda pedijatrijskog ALL-a (29, 30). Blasti su detektirani u nešto više od tri četvrtine razmaza periferne krvi svih naših ispitanika, gotovo podjednake učestalosti u ALL-u i AML-u. Obilno su prisutni najčešće pri  $L > 10 \times 10^9/L$ , a njihova prisutnost zasigurno značajno pridonosi brzom daljnjoj hematološkoj dijagnostici (24).

Zbog značajno narušenog općeg stanja i vitalne ugroženosti uslijed gore navedenih simptoma i znakova bolesti, troje naših pacijenata bilo je inicijalno smješteno u Jedinicu intenzivnog liječenja. Također, često uslijed nespecifične kliničke slike, 15 % naših ispitanika početno je hospitalizirano na drugim pedijatrijskim odjelima naše Klinike, dominantno pulmologiji. Mladić kojem je postavljena dijagnoza promijelocitne leukemije žalio se na višetjedni suhi kašalj uz bolove u prsima i iskašljavanje sukrvavog sadržaja te otežano gutanje, dok su dvojica dječaka s ALL-om hospitalizirana s umjereno teškom kliničkom slikom febrilnog respiratornog katarata.

Najveći broj djece dijagnosticiran je i liječen u Zavodu 2018. godine, s vrhuncem pojavnosti u rujnu, potom s jednakom učestalošću kroz sljedeća tri jesenska mjeseca (listopad, studeni i prosinac), što je, s obzirom na godišnja doba, u korelaciji s vrhuncem pojavnosti ALL u pedijatrijskoj i adultnoj meksičkoj populaciji u ožujku (31). Raspodjela po dobi za ALL i AML u skupini naših ispitanika odgovara dobro poznatoj dobnoj vršnoj pojavnosti ovih vrsta leukemija u pedijatrijskoj populaciji, dok je nešto veća zastupljenost u ženskog spola suprotna do sada poznatoj spolnoj distribuciji (14, 25, 28). Od svih pacijenata s ALL-om, u svega dvoje je detektiran T imunofenotip, pri čemu je imunofenotipska raspodjela u korist B loze (92 %) nešto veća nego očekivano (24, 26). Sva djeca s ALL-om liječena su prema ALL IC- BFM 2009 protokolu, koji razlikuje tri skupine rizika (standardni, intermedijarni i visoki), ovisno o dobi, početnim vrijednostima leukocita, citogenetskim/molekularnim obilježjima i odgovoru na terapiju indukcije. S obzirom na očekivanu dvotrećinsku zastupljenost intermedijarnog rizika (4), u našoj kohorti zamijećena je nešto drugačija distribucija u korist standardnog rizika, što je moguće jedan od faktora vrlo dobrih stopa preživljenja.

Naime, ukupno preživljenje u našoj ispitivanoj skupini iznosi 87.5 % s medijanom praćenja 5.5 godina, pri čemu 88.5 % za ALL i 83 % za AML. Ishod liječenja djece s ALL-om u našem centru je, dakle, u skladu s rezultatima za Republiku Hrvatsku CONCORD-2 studije objavljene 2017. godine, dok je za AML skupinu neusporedivo bolji (32). S obzirom na mali broj sudionika, naročito u AML grupi, što je jedno od ograničenja naše studije, rezultate tumačimo s oprezom i naglašavamo potrebu provođenja sličnih, prospektivnih studija na nacionalnoj razini.

## ZAKLJUČCI

Iako su simptomi i znakovi akutnih leukemija u djece često nespecifični, u korelaciji s odstupanjima u laboratorijskim nalazima, poput citopenija ili naročito cirkulirajućih perifernih blasta, u kliničara moraju rano pobuditi sumnju na maligno hematološko zbivanje.

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da je tipična klinička prezentacija u naših ispitanika, poput bljedoće, umora ili krvarenja, uz često prisutnu organomegaliju i rjeđe limfadenopatiju te anemiju i trombocitopeniju, pravodobno prepoznata od strane medicinskog osoblja Klinike kao alarmantna, što je rezultiralo promptno i adekvatno indiciranom obradom te kratkim intervalom do početka kemoterapije, uz vrlo povoljne ishode liječenja.

## Kratice

AL	- akutna leukemija
ALL	- akutna limfoblastična leukemija
AML	- akutna mijeloična leukemija
BFM	- Berlin-Frankfurt-Munster
CT	- kompjuterizirana tomografija
FAB	- French-American-British
Hb	- hemoglobin
HZJZ	- Hrvatski zavod za javno zdravstvo
IC	- Inter Continental
MRI	- magnetna rezonanca
WHO	- World Health Organization

## LITERATURA

1. American Cancer Society. Key statistics for leukemia in children. [Internet]. Atlanta: American Cancer Society; [pristupljeno 22.01.2025.]. Dostupno na: <https://www.cancer.org/cancer/types/leukemia-in-children/about/key-statistics.html>

2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Incidencija raka u Hrvatskoj u 2021. godini. [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; [pristupljeno 25.01.2025.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-preven-cija-nezaraznih-bolesti/incidencija-raka-u-hrvatskoj-u-2021-godini/>
3. Roganović J. Acute lymphoblastic leukemia in children. *Medicina Fluminensis*. 2011;47:343352. DOI:10.5772/45914
4. Roganović J, Čučak T, Seili-Bekafigo I, et. al. Akutna mijeloična leukemija u djece: analiza kliničkih i bioloških značajki te rezultata liječenja u Klinici za pedijatriju Kliničkog Bolničkog Centra Rijeka. *Medicina Fluminensis*. 2016;52:532-9. DOI: 10.21860/medflum2016\_4roa
5. American Cancer Society. How is leukemia diagnosed in children? [Internet]. Atlanta: American Cancer Society; [pristupljeno 7.2.2025.]. Dostupno na: <https://www.cancer.org/cancer/types/leukemia-in-children/detection-diagnosis-staging/how-diagnosed.html>
6. World Health Organization (WHO). Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. [internet] Geneva: World Health Organization; 2011. (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1). [pristupljeno 1.2. 2025.] Dostupno na: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>
7. Ssenyonga N, Stiller C, Nakata K, et al. Worldwide trends in population-based survival for children, adolescents, and young adults diagnosed with leukaemia, by subtype, during 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual data from 258 cancer registries in 61 countries. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6:409-31. Erratum in: *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6:e21. DOI: 10.1016/S2352-4642(22)00165-1.
8. Pula A. Chemotherapy delays in children with acute lymphoblastic leukemia might influence the outcome of treatment. *Acta Haematol Pol*. 2022.;53:141-8. DOI:10.5603/AHP.a2022.0007
9. Hailu A, Mekasha A, Hailu D, et. al. Impact of Delay Prior to Treatment in Ethiopian Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Health Med Ther*. 2023;14:147-57. DOI: 10.2147/PHMT.S406181.
10. Dai Q, Liu R, Wang Y, et. al. Longer time intervals from symptom onset to diagnosis affect the overall survival in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2022;44:285-92. DOI: 10.1097/MPH.0000000000002344.
11. Kassa E, Ayalew M, Birhane M, et al. Delay in treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia at the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Northwestern Ethiopia. *Ethiop J Pediatr Child Health*. 2025;19: 133-51. DOI:10.4314/ejpc.v19i2.5

12. Tamefusa K, Ochi M, Ishida H, et al. Delayed diagnostic interval and survival outcomes in pediatric leukemia: A single-center, retrospective study. *Eur J Haematol.* 2024; 112:714–22. DOI: 10.1111/ejh.14162.
13. Baker JM, To T, Beyene J, et al. Influence of length of time to diagnosis and treatment on the survival of children with acute lymphoblastic leukemia: a population-based study. *Leuk Res.* 2014;38:204–9. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.11.014.
14. Ahmad I, Ghafoor T, Ullah A, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: Clinical characteristics, treatment outcomes, and prognostic factors: 10 years' experience from a low- and middle-income country. *JCO Glob Oncol.* 2023; 9:e2200288. DOI: 10.1200/GO.22.00288.
15. Gupta S, Gibson P, Pole JD, et al. Predictors of diagnostic interval and associations with outcome in acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62:957–63. DOI: 10.1002/pbc.25402.
16. Lins MM, Amorim M, Vilela P, et al. Delayed diagnosis of leukemia and association with morbid-mortality in children in Pernambuco, Brazil. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012;34(7):e271–6. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3182580bea.
17. Brix N, Rosthøj S, Herlin T, et al. Arthritis as presenting manifestation of acute lymphoblastic leukaemia in children. *Arch Dis Child.* 2015;100:821–5. DOI:10.1136/archdischild-2014-307751
18. Robazzi TC, Barreto JHS, Silva LR, et al. Osteoarticular manifestations as initial presentation of acute leukemias in children and adolescents in Bahia, Brazil. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29:622–6. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3181468c55.
19. Mitchell C, Hall G, Clarke RT. Acute leukaemia in children: diagnosis and management. *BMJ.* 2009;338:b2285. DOI: 10.1136/bmj.b2285
20. Pahloosye A, Hashemi AS, Mirmohammadi SJ, et al. Presenting clinical and laboratory data of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Iran J Ped Hematol Oncol.* 2011;1: 71–7. DOI:10.17795/ijpho-52241
21. Bernbeck B, Wüller D, Janssen G, et al. Symptoms of childhood acute lymphoblastic leukemia: red flags to recognize leukemia in daily practice. *Klin Padiatr.* 2009;221:369–73. DOI: 10.1055/s-0029-1239538.
22. Shahriari M, Shakibzad N, Haghpanah S, et al. Extramedullary manifestations in acute lymphoblastic leukemia in children: a systematic review and guideline-based approach of treatment. *Am J Blood Res.* 2020;10:360–74. DOI:10.12671/ajbr.2020.0121312
23. Cammarata-Scalisi F, Girardi K, Strocchio L, et al. Oral manifestations and complications in childhood acute myeloid leukemia. *Cancers.* 2020;12:1634. DOI: 10.3390/cancers12061634.
24. Carroll WL, Bhatla T. Acute lymphoblastic leukemia in *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology.* Elsevier; 6th ed. 2016. Str. 367–389.
25. 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. DOI: 10.1136/archdischild-2016-311251.
26. Horton TM. Overview of the clinical presentation and diagnosis of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in children. *UpToDate.* [pristupljeno 20.12.2024.] Dostupno na: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
27. Shahab F, Raziq F. Clinical presentations of acute leukemia. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2014;24:472–76. DOI:10.2014/jcpsp.472476
28. Kakaje A, Alhalabi MM, Ghareeb A, et al. Rates and trends of childhood acute lymphoblastic leukemia: an epidemiology study. *Sci Rep.* 2020;10:6756. DOI: 10.1038/s41598-020-63528-0.
29. Kittivisuit S, Jongthitnon N, Sripornsawan P, et al. Hyperleukocytosis in childhood acute leukemia: early complications and survival outcomes. *Cancers (Basel).* 2023;15: 3072. DOI: 10.3390/cancers15123072.
30. Mitura-Lesiuk MM, Dubaj M, Dembowska A, et al. Hyperleukocytosis in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: demographic and clinical characteristics. *J Clin Med.* 2024;13:5185. DOI: 10.3390/jcm13175185.
31. Jaime-Pérez JC, Hernández-Coronado M, Hernández-De Los Santos JA, et al. Monthly variation in diagnosis of acute lymphoblastic leukemia and survival outcome in children and adults: 15-year trends at a single center. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2022;44:314–20. DOI: 10.1016/j.htct.2020.10.965.
32. Bonaventure A, Bouzbid S, Stiller AC et al. Worldwide comparison of survival from childhood leukaemia for 1995–2009, by subtype, age, and sex (CONCORD-2): a population-based study of individual data for 89,828 children from 198 registries in 53 countries. *Lancet Haematol.* 2017;4:e202–17. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30052-2.

### Autor za dopisivanje:

Doc. dr. sc. **Izabela Kranjčec**, prim. dr. med.  
 Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16,  
 10000 Zagreb  
 Zavod za onkologiju i hematologiju  
 E-mail: [izabela.kranjcec@kdb.hr](mailto:izabela.kranjcec@kdb.hr)

SUMMARY

## Initial presentation and management of acute leukemia in children

Adella Pancer, Danijel Bursać, Izabela Kranjčec

*Introduction:* In addition to contemporary chemotherapy protocols and improved supportive treatment, adequate recognition of the disease and timely management contribute to the excellent outcome of acute leukemia (AL) treatment in children.

*Methods:* In order to determine the initial presentation of pediatric AL and the time elapsed from hospitalization to differential diagnostics and the therapy onset, a retrospective study was conducted at the Children's Hospital Zagreb, in children with newly diagnosed acute lymphoblastic (ALL) and acute myeloid leukemia (AML) in the period 2017-2021. Demographic and clinical data, along with laboratory findings were collected. The dates of admission, hematological work-up, and the start of chemotherapy were recorded.

*Results:* Thirty-two children were diagnosed with AL (53 % females, median age 4.5 years), of which 81 % had ALL (54 % girls, median age 4) and 6 patients had AML (50 % females, median age 10). The most common symptoms of AL were pallor (66 %), weakness and fatigue (56 %), and skin/mucosal bleeding (50 %), which was also the predominant clinical sign along with organomegaly. The prevailing laboratory abnormality was anemia (88 %), and pancytopenia was present in a quarter (median hemoglobin 76 g/L, platelets  $81.5 \times 10^9/L$ , leukocytes  $6.73 \times 10^9/L$ ). The average time to differential diagnostics was 2 days (for ALL and AML), with an additional 1 day for ALL and 2 days for AML until treatment initiation.

*Conclusions:* The initial clinical presentation of AL in children, although nonspecific, in combination with characteristic laboratory abnormalities, raises suspicion of a hematological malignancy early in experienced clinicians, which contributes to the timely initiation of the diagnostic-therapeutic procedure.

**Keywords:** LEUKEMIA, LYMPHOID; LEUKEMIA, MYELOID; CHILD; SIGNS AND SYMPTOMS