急性淋巴细胞白血病误为幼年特发性关节炎一例

孙玄静　张秀胜(通讯作者)

南京中医药大学徐州附属医院（徐州市中医院），江苏 徐州 221000

摘要：儿童急性淋巴细胞白血病（acute lymphoblastic leukemia，ALL）是儿科常见的血液系统肿瘤，占<15岁的儿童期癌症的30%[1]，其特点为造血组织中幼稚淋巴细胞过度增生与分化成熟障碍，浸润到各组织和器官，典型的临床表现为发热、面色苍白、疲劳、淋巴结肿大、肝脾肿大、瘀斑瘀点等[2]，有典型临床表现的ALL诊断并不困难，而少数患儿首发症状不典型甚至无血液系统表现，则不易诊断[3]。文献报道，15%-30%的ALL患者伴有肌肉骨骼系统的症状[4]，在有关节受累的儿童中，很少出现白血病的临床表现和实验室体征，因此，诊断延迟是未发生关节受累的儿童的两倍[5]。以骨关节疼痛为首发症状的儿童ALL，早期易被误诊为幼年特发性关节炎（Juvenile idiopathic arthritis，JIA）或其他风湿系统疾病，本文报道1例以多关节肿痛起病，期间曾被误诊为JIA而予相关治疗，最终被确诊为ALL的病例，旨在加深临床医师对以多关节肿痛为首发症状的儿童ALL的认识，从而减少误诊漏诊。

关键词：急性淋巴细胞白血病；幼年特发性关节炎；误诊漏诊

1 病例资料

患者，男，13岁，学生。因“多关节肿痛半月余”入住我风湿科。患者入院半月前无明显诱因出现右足跖趾关节2、3及右踝关节肿痛，未予治疗，4-5天后自行缓解。5天后再次出现多关节肿痛，累及左足跖趾关节2、左手掌指关节3、右腕关节，伴间断发热4-5天，体温波动在37.5-38.3℃，无寒战，无鼻塞流涕，无咳嗽咳痰，自服“布洛芬片、感冒药”等治疗（具体不详）。至外院查血常规：白细胞12.55*10^9/L，中性粒细胞计数10.72*10^9/L，血红蛋白132g/L，血小板397*10^9/L，Hs-CRP 39.04mg/L;尿常规:隐血±,尿红细胞35.2个/uL，红细胞（高倍）6/HPF；生化：球蛋白44.4g/L，LDL 3.19mmol/L；补体C4 0.575g/L，补体C3正常；尿微量白蛋白/尿肌酐、降钙素原、甲状腺功能、血清免疫固定电泳、抗核抗体谱、类风湿因子、抗链球菌溶血素O、抗CCP-Ab、抗双链DNA抗体、HLA-B27、尿免疫电泳、肿瘤标志物、结核感染T细胞检测、新型冠状病毒核酸检测、甲型/乙型流感病毒抗原检测、肝炎病毒、艾滋梅毒抗体均未见明显异常；彩超：肝胆胰未见异常，脾稍大，双肾、输尿管、膀胱未见明显异常，甲状腺及引流区淋巴结未见明显异常；胸部+骶髂关节CT：两肺多发结节灶，右肺上叶混合密度结节，左髂骨内低密度影。外院诊断为“多关节炎”，予复方倍他米松注射液2.5mg肌注一次，枸地氯雷他定片、依托考昔片、泮托拉唑钠肠溶片口服治疗，洛索洛芬钠贴外治，患者关节肿痛无明显缓解，为求进一步诊治入住我科。入院时：患者神清，精神尚可，左足跖趾关节2、左手掌指关节3、右腕关节肿痛，无发热，无盗汗，无乏力，无体重减轻，无皮疹，无口干眼干，无腰背疼痛，无腹痛腹泻，无尿频尿急尿痛，无粘液脓血便，纳可，睡眠一般，二便调。查体：T 36.5℃，BP 98/76mmHg，BMI 20.13kg/m^2，咽部轻度充血，双侧扁桃体肿大，无淋巴结肿大，左足跖趾关节2、左手掌指关节3、右腕关节肿胀，压痛(+)，局部皮温升高。双侧“4”字试验阴性。既往“慢性扁桃体肥大”史10年。入院查血常规：WBC 7.69*10^9/L，CRP 45.95mg/L，Hb 132.0g/L，PLT 214*10^9/L，RBC 5.02*10^12/L，N 5.37*10^9/L，ESR 87.00mm/h；PCT 0.05ng/ml，肝功能：ALP 158U/L，GLB 44.6g/L，UA 255umol/L。肾功能、电解质、心肌酶谱、空腹葡萄糖、抗链球菌溶血素O、RF、抗CCPAb、尿常规、尿蛋白/肌酐未见异常。凝血功能：PT 14.1S，FI 4.96g/L，D二聚体1.3mg/L，血脂：LDL 3.51mmol/L，淋巴细胞亚群：辅助/诱导T淋巴细胞546个/ul，NK淋巴细胞CD16+CD5 96个/ul，免疫功能测定：补体C3 1.92g/L，补体C4 0.54g/L,IgG 20.50g/L,免疫球蛋白K轻链5.11g/L、L轻链2.67g/L，粪便隐血阳性。诊断考虑“幼年型特发性关节炎”，治疗予甲泼尼龙40mg静滴qd抗炎7天，甲氨蝶呤10mg皮下注射qw抑制免疫，依那西普25mg皮下注射共两次。经治，患者多关节肿痛好转，血常规：HB 130.0g/l，Hs-CRP 4.61mg/L，血小板174*10^9/L；红细胞5.03*10^12/L,白细胞11.42*10^9/L,血沉65.00mm/h。

出院嘱甲氨蝶呤 4 片 qw，依那西普 25mg 皮下注射 biw。出院后第 2 天患者出现发热伴咳嗽，于当地医院诊断为“支原体感染”，予输液治疗（具体药物不详）。5 天后多关节肿痛再次发作由急诊收住入院。入院时患者右手 MCPJ3–4、左膝、双踝、双腕关节肿胀压痛，皮温升高，无发热，病程中无口干眼干，无腰背疼痛，无腹痛腹泻，无尿频尿急尿痛，无粘液脓血便，无皮疹，纳可，睡眠一般，二便调。查体：T 36.6℃，BP 104/59 mmHg，咽部轻度充血，双侧扁桃体显著肿大，右手 MCPJ3–4、左膝、双踝、双腕关节肿胀，压痛(+)，局部皮温升高。双侧“4”字试验阴性。辅助检查：心电图示窦性心动过速；血常规+超敏 C 反应蛋白：淋巴细胞值 4.14*10^9/L，单核细胞值 0.70*10^9/L，中性细胞值 9.82*10^9/L，白细胞计数 14.87*10^9/L；胸部 CT：右肺上叶小磨玻璃结节；CRP 44.90mg/L，ESR 62.00mm/h，PCT 0.07ng/ml；血脂：TC 6.79mmol/L，LDL 4.25mmol/L，TG 1.04mmol/L；葡萄糖 4.24mmol/L；免疫功能：补体 C3 2.05g/L，补体 C4 0.50g/L，IgA 2.14g/L，IgG 17.40g/L，IgM 1.22g/L，免疫球蛋白 K 轻链 3.79g/L、L 轻链 2.14g/L；血凝五项：D–二聚体 1.23mg/l，纤维蛋白原 5.48g/L；叶酸 1.17ng/ml，铁蛋白 75.1ng/mL，维生素 B12：311.6pg/ml；呼吸道九联：呼吸道合胞病毒 30.35AU/ml，肺炎支原体 IgM 正常范围，新型冠状病毒核酸检测阴性；甲型、乙型流感病毒抗原检测阴性。尿常规、尿蛋白/肌酐，粪常规+OB 未见明显异常。治疗予“甲泼尼龙 40mg 静滴 qd 抗炎共 10 天，甲氨蝶呤 10mg 皮下注射 qw 抑制免疫，依那西普 25mg 皮下注射共 3 次”。患者出院第 3 天在当地医院使用依那西普 25mg 皮下注射 1 次，出院第 4 天再次发热伴多关节肿痛，患者至当地儿童医院行骨髓形态学结果显示，原始淋巴细胞增生活跃，占有核细胞的 83%，正常粒细胞、红细胞增生均受抑制，免疫分型不详，明确诊断为急性淋巴细胞白血病。

2 讨论及文献复习

白血病是最常见的儿童恶性疾病，急性淋巴细胞白血病是最常见的亚型，最高发病率在 2–6 岁之间，三分之一的 ALL 患者最初表现为与肌肉骨骼系统[6]相关的症状。局部或弥漫性关节疼痛、跛行、单关节炎或多关节炎、肌肉或跛行是最常见的肌肉骨骼症状。有时候这些症状是唯一的症状，缺失外周血改变[6,7]，因此儿童 ALL 极易被误诊。国外文献也曾报道，以关节疼痛为首发症状的 ALL 诊断较为困难[8]，关节受累的儿童中有 24%没有任何血细胞减少的迹象，44%没有任何器官肿大或淋巴结肿大[5]。一项文献对 7 名不同的风湿病患者进行了随访，其中 3 例患者在接受类固醇治疗期间被诊断为白血病[9]。另一项研究中，在 250 名初步诊断为风湿病的患者中（其中 60%患有关节炎），有 5 名（2%）在随访时被诊断为恶性肿瘤。这些患者的诊断时间在 7 天到 3 个月之间[10]。有报道，在 762 名 ALL 患儿中，6.4%的 ALL 患者最初表现为 JIA[11]。李怀玉等[12]报道，46 例 ALL 患儿中有 23.9%（11/46）被误诊为 JIA。本例患者最初发病无乏力、贫血、出血等白血病表现，多关节对称性肿痛且以小关节为主伴有晨僵，极似幼年特发性关节炎，实验室检查示血红蛋白、白细胞均正常，炎症指标升高，按幼年特发性关节炎治疗后关节症状缓解，直至患者关节炎反复发作且激素敏感性差，最终才确诊为急性淋巴细胞白血病，本患者缺乏 ALL 临床表现，多次全血细胞计数始终未见异常可能是导致误诊的原因。

对于 ALL 和 JIA 两者鉴别，在临床表现上，有文献报道，ALL 患者的关节痛累及的关节数目少，且主要为踝、膝、肘、肩等大关节，夜间痛明显，严重的夜间疼痛，与临床疾病不成比例的疼痛，疼痛的频率和严重程度的增加，或对镇痛药无反应的疼痛，高度提示恶性，非关节肌肉骨骼疼痛或骨压痛更应怀疑 ALL，并可出现突发干骺端的剧烈疼痛，而 JIA 患者常有多个关节受累，伴有晨僵、肿胀和轻度疼痛[5、13–15、20–21]。Zombori L 等认为 ALL 患者少有晨僵，ALL 患儿可出现病变部位的透亮带、硬化、溶骨性改变及增厚等，也有研究发现，以骨关节痛为表现的 ALL 患儿较 JIA 患儿更易出现肝、脾、淋巴结肿大。

当评估外周血时，JIA 患者以中性粒细胞为主，而白血病患者以淋巴细胞为主[13]。Jones 等认为 ALL 患者 LDH 和尿酸升高更常见[16]，McKay D 认为 LDH 升高 2 倍以上[18]、Zombori L 等认为 LDH 升高 3–4 倍[17]对 ALL 具有更高的诊断敏感性。在 Ninna Brix 的研究中大多数（63%）关节受累的儿童中 LDH 升高，非关节疼痛、外周血母细胞和 LDH 升高是 ALL 的预测因素，在 94%的关节受累的儿童中至少有一种阳性。Alfonso Ragnar Torres Jimenez 对 76 名白血病关节炎和 JIA 患者进行比较，结论是对 ALL 的最强预测因子分别是白细胞减少（$<4\times10^9$/L）、低血小板计数（$150\sim250\times10^9$/L）和夜间疼痛史，这些值的组合诊断 ALL 的敏感性为 100%，特异性为 85%。[19]

另一种可能对 JIA 和 ALL 的鉴别诊断有用的检查方式是影像学检查，有研究[22]对比关节受累的 ALL 和 JIA 患者的关节 X 线，JIA 患者的关节周围软组织肿胀和局部

骨质疏松较 ALL 更为常见，ALL 患者中骨膜反应和粗糙的骨小梁较 JIA 更为常见，其中 7.1% ALL 患者出现特征性干垢端透亮带，而 JIA 患者中未发现。MRI 表现上在 T1WI 上会呈弥漫性低信号，而在脂肪抑制序列 STIR 上呈弥漫性高信号[23]。

3 结语

综上，很高比例的儿童 ALL 存在关节受累，与无关节受累的儿童相比临床体征不那么明显[5]。首发症状是关节病的白血病，极易误诊。故临床医师需提高认识，有任何不典型的风湿病样表现、系统症状明显如发热、体量下降等、常规抗风湿治疗效果不佳等情况时，需高度警惕潜在的恶性肿瘤，及早加强肿瘤相关筛查及随访，避免误诊、漏诊。

参考文献：

[1]陈雪,王芳,房建成等. 595 例初诊儿童急性髓系白血病患者 36 种融合基因筛查分析[J].临床与病理杂志,2018,38(6):1202-1206.

[2]Ferhat Demir.A case of acute lymphoblastic leukemia mimicking juvenile idiopathic arthritis.North Clin Istanb 2019;6(2):184–188.

[3]李慧霞,刘伟,李度格.儿童急性白血病的误诊分析[J].临床医学,2011,31(1):122-123.

[4].Cabral DA, Tucker LB. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. J Pediatr 1999;134:53–7.

[5]Ninna Brix.Arthritis as presenting manifestation of acute lymphoblastic leukaemia in children.Arch Dis Child 2015;100:821–825.

[6]Mulder H, Herregods N, Mondelaers V, Benoit Y, De Moerloose B. Musculoskeletal manifestations in children with acute lymphoblastic leukaemia. Belg J Hematol. 2012;3:3–11.

[7]Ehrenfeld M, Gur H, Shoenfeld Y. Rheumatologic features of hematologic disorders. Curr Opin Rheumatol. 1999;11(1):62–7.

[8]zomboriL,kovacs G,csoka M,et al. Rheumatic symptoms in childhood leukaemia and lymphoma-a ten-year retrospective study[J]. pediatr Rheumatol Online J,2013,11:20.

[9]Barbosa CM, Nakamura C, Terreri MT, Lee ML, Petrilli AS, Hilário MO. Musculoskeletal manifestations as the onset of acute leukemias in childhood. [Article in Portuguese]. J Pediatr (Rio J) 2002;78:481–4.

[10]Fonseca MB, Gomes FHR, Valera ET, Pileggi GS, Gonfiantini PB, Gonfiantini MB, et al. Signs and symptoms of rheumatic diseases as first manifestation of pediatric cancer: diagnosis and prognosis implications. Rev Bras Reumatol Engl Ed 2017;57:330–7.

[11]Marwaha RK, Kulkarni KP, Bansal D, et al. Acute lymphoblastic leukemia masquerading as juvenile rheumatoid arthritis: diagnostic pitfall and association with survival. Ann Hematol 2010;89:249–54.

[12]李怀玉,郑淆,梁丽俊.儿童白血病误诊 46 例分析[J].宁夏医学杂志,2007,29(2):143-144.

[13]Ostrov BE, Goldsmith DP, Athreya BH. Differentiation of systemic juvenile rheumatoid arthritis from acute leukemia near the onset of disease. J Pediatr 1993;122:595–8.

[14] Mulder H, Herregods N, Mondelaers V, Benoit Y, De Moerloose B. Musculoskeletal manifestations in children with acute lymphoblastic leukaemia. Belg J Hematol. 2012;3:3–11.

[15] Ehrenfeld M, Gur H, Shoenfeld Y. Rheumatologic features of hematologic disorders. Curr Opin Rheumatol. 1999;11(1):62–7.

[16]Jones OY, Spencer CH, Bowyer SL, Dent PB, Gottlieb BS, Rabinovich CE. A multicenter case-control study on predictive factors distinguishing childhood leukemia from juvenile rheumatoid arthritis.Pediatric2006;117:e840–4.

[17]Zombori L, Kovacs G, Csoka M, Derfalvi B.Rheumatic symptoms in childhood leukaemia and lymphoma-a ten-year retrospective study. Pediatr Rheumatol Online J 2013;11:20.

[18]McKay D, Adams L, Ostring G, Singh-Grewal D. In a child presenting with features consistent with a diagnosis of juvenile idiopathic arthritis, what clinical features or laboratory findings (at presentation) predict a diagnosis of acute lymphoblastic leukaemia J Paediatr Child Health 2010;46:442–5.

[19]Alfonso Ragnar Torres Jimenez.Diferences between leukemic arthritis and juvenile idiopathic arthritis.Torres Jimenez et al. Pediatric Rheumatology, 2023(21):50.

[20]Raj B K A, Singh KA, Shah H. Orthopedic manifestation as the presenting symptom of fmx_T3RoZXJNaXJyb3Jz acute lymphoblastic leukemia[J]. J Orthop, 2020, 22: 326-330.

[21] Brix N, Hasle H, Rosthøj S, Herlin T. Characteristics of children with acute lymphoblastic leukemia presenting with arthropathy. Clin Rheumatol. 2018;37(9):2455-2463.

[22]TafaghodiF,AghighiY,RokniYazdi H,et al. predictive plain X-ray findings in distinguishing early stage acutelymphoblastic leukemia from juvenile idiopathic arthritis[J] . clin Rheumatol,2009,28(11):1253-1258.

[23]王静石,于泓,孟醒,等.儿童急性白血病骨髓浸润的 MRI 与 MRS 分析[J].广东微量元素科学,2017,24(01):42-45.

作者简介：孙玄静（1984—），女，汉族，江苏徐州，硕士研究生，南京中医药大学徐州附属医院，副主任中医师，研究方向：中西医结合治疗风湿性疾病、肾脏疾病。通讯作者：张秀胜（1985—），男，汉族，山东沂水，医学博士，南京中医药大学徐州附属医院，副主任中医师，研究方向：中西医结合治疗内科疾病。