

## **PROTOCOLLO DI STUDIO**

### **MULTICENTRICO PROSPETTICO OSSERVAZIONALE SUI SINTOMI MUSCOLOSCHIELETRICI ALL'ESORDIO IN ONCOLOGIA PEDIATRICA E FATTORI PREDITTIVI NELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE CON L'ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE**

**Codice Protocollo: Oncoreum**

**Versione: N. 1.0 del 03 Novembre 2014**

**Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP) e**

**Gruppo di Studio di Reumatologia Pediatrica**

**della Società Italiana di Pediatria (SIP)**

### **Lista delle abbreviazioni**

<i>AIEOP</i>	<i>Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica</i>
<i>AIG</i>	<i>Artrite Idiopatica Giovanile</i>
<i>CD</i>	<i>Consiglio Direttivo</i>
<i>CE</i>	<i>Comitato Etico</i>
<i>CI</i>	<i>Consenso Informato</i>
<i>CS</i>	<i>Comitato Scientifico</i>
<i>ILAR</i>	<i>International League of Associations for Rheumatology</i>
<i>LAL</i>	<i>Leucemia Acuta Linfoblastica</i>
<i>LDH</i>	<i>Latticodeidrogenasi</i>
<i>PCR</i>	<i>Proteina C Reattiva</i>
<i>RMN</i>	<i>Risonanza Magnetica Nucleare</i>
<i>SIP</i>	<i>Società Italiana di Pediatria</i>
<i>VES</i>	<i>Velocità di Eritrosedimentazione</i>

## COMITATO SCIENTIFICO DELLO STUDIO

Adele Civino	UO Pediatria Azienda Ospedaliera "Card. G. Panico" Via S. Pio X 4 73039 Tricase (LE) Tel 0833 773111 Fax: 0833 543561 E-mail: <a href="mailto:acivino@piafondazionepanico.it">acivino@piafondazionepanico.it</a>
Andrea Pession	Oncologia ed Ematologia Pediatrica "Lalla Seràgnoli" Policlinico S.Orsola Malpighi Az.Ospedaliero - Universitaria di Bologna Via Massarenti, 11 40138 Bologna Tel.: 051/6364443 Fax: 051/345759 E-Mail: <a href="mailto:andrea.pession@unibo.it">andrea.pession@unibo.it</a>
Angelo Ravelli	Reumatologia Pediatrica IRCCS Istituto G. Gaslini, Università di Genova Via Gaslini 5 16147 Genova Tel: 010 5636386 E-mail: <a href="mailto:angeloravelli@ospedale-gaslini.ge.it">angeloravelli@ospedale-gaslini.ge.it</a>
Roberto Rondelli	Oncologia ed Ematologia Pediatrica "Lalla Seràgnoli" Policlinico S.Orsola Malpighi Az.Ospedaliero - Universitaria di Bologna Via Massarenti, 11 40138 Bologna Tel.: 051/6364660 Fax: 051/345759 E-Mail: <a href="mailto:roberto.rondelli@aosp.bo.it">roberto.rondelli@aosp.bo.it</a>

## **INDICE DEI CONTENUTI**

<i>SINOSSI DELLO STUDIO</i>	pag. 5
<b>1. BACKGROUND E RAZIONALE</b>	pag. 7
<b>2. OBIETTIVO DELLO STUDIO</b>	pag. 8
<b>3. DISEGNO DELLO STUDIO</b>	pag. 8
<b>4. SELEZIONE DEI SOGGETTI</b>	pag. 8
4.1 Criteri di inclusione	
4.2 Criteri di esclusione	
4.3 Dimensione del campione	
<b>5. PROCEDURE DELLO STUDIO</b>	pag. 9
5.1 Variabili raccolte	
<b>6. GESTIONE E ANALISI DEI DATI</b>	pag. 9
6.1 Gestione dei dati	
6.2 Analisi Statistica	
<b>7. ASPETTI ETICI E REGOLATORI</b>	pag. 11
<b>8. RELAZIONE FINALE DEI RISULTATI DELLO STUDIO</b>	pag. 11
<b>9. TEMPISTICA DELLO STUDIO</b>	pag. 11
<b>10. REFERENZE BIBLIOGRAFICHE</b>	pag. 12

SINOSSI DELLO STUDIO

<b>Titolo</b>	Protocollo di studio multicentrico prospettico osservazionale sui sintomi muscoloscheletrici all'esordio in oncologia pediatrica e fattori predittivi nella diagnosi differenziale con l'AIG.
<b>Versione e Data</b>	N. 1.0 del 03 Novembre 2014
<b>Acronimo Protocollo</b>	Oncoreum
<b>Gruppi Partecipanti</b>	AIEOP_Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica e Gruppo di Studio di Reumatologia Pediatrica della SIP.
<b>Coordinatore</b>	Dr.ssa Adele Civino U.O.C Pediatria - Azienda Ospedaliera "Card. G. Panico", Tricase (LE)
<b>Disegno</b>	Studio spontaneo, multicentrico, osservazionale, prospettico.
<b>Obiettivi dello studio</b>	<p>Valutare prevalenza e caratteristiche dei sintomi muscoloscheletrici all'esordio nei nuovi casi di tumore diagnosticati nei Centri AIEOP che aderiranno allo studio.</p> <p>Confrontare alcuni elementi basali, clinici e laboratoristici, dei casi di tumore con presenza di sintomi muscoloscheletrici e dei nuovi casi di AIG diagnosticati nello stesso periodo di osservazione nei Centri del Gruppo di Studio di Reumatologia Pediatrica della SIP al fine di individuare fattori predittivi di neoplasia.</p> <p>L'analisi verrà eseguita considerando separatamente i tipi di tumore che più frequentemente possono mimare un esordio reumatologico: leucemia acuta linfoblastica, neuroblastoma, linfomi, sarcomi.</p> <p>Dai dati ottenuti si cercherà di definire un algoritmo diagnostico utile per la diagnosi differenziale.</p>
<b>Dimensione del campione</b>	<p>Il campione dei nuovi casi di età <math>\leq 16</math> anni, affetti da tumore maligno diagnosticati ogni anno in Italia da tutti i Centri AIEOP è mediamente di circa 1500, mentre i nuovi casi con AIG di età <math>\leq 16</math> anni, diagnosticati ogni anno in Italia nei Centri Gruppo di Studio di Reumatologia Pediatrica sono circa 500.</p> <p>La dimensione del campione atteso nei 12 mesi di reclutamento per l'analisi dei fattori predittivi è di 200 casi di tumore con sintomi muscoloscheletrici e di 300 casi di AIG.</p>
<b>Popolazione in studio</b>	Tutti i nuovi casi di età $\leq 16$ anni affetti da tumore maligno, diagnosticati nei Centri AIEOP e i nuovi casi di età $\leq 16$ anni affetti da AIG che soddisfano i criteri classificativi ILAR (Edmonton 2001) diagnosticati nei Centri del Gruppo di Studio di Reumatologia Pediatrica della SIP.
<b>Durata e fine dello studio</b>	La durata dello studio è stimata in 18 mesi, 12 mesi di arruolamento dal primo paziente arruolato e 6 mesi in cui avverrà l'analisi dei dati dall'ultimo paziente arruolato.
<b>Criteri di inclusione</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tutti i pazienti affetti da tumore maligno, diagnosticati nei Centri AIEOP di età <math>\leq 16</math></li> <li>2. Tutti i pazienti affetti da AIG che soddisfano i criteri classificativi ILAR (Edmonton 2001) diagnosticati nei Centri del Gruppo di Studio di Reumatologia Pediatrica della SIP di età <math>\leq 16</math>;</li> <li>3. Consenso Informato Firmato</li> </ol>

<b>Criteri di esclusione</b>	<p>1. Pazienti trattati con steroide con dose equivalente di prednisone &gt; 1 mg/Kg/die per più di due settimane nei 30 gg precedenti la diagnosi</p> <p>2. Assenza di Consenso Informato scritto</p>
<b>Procedure dello studio</b>	<p>Ai <u>Centri AIEOP</u> che aderiranno allo studio, per ogni nuovo caso di tumore diagnosticato nel periodo dello studio, sarà chiesta la compilazione di una scheda raccolta dati che prevede una parte generale da compilare per tutti i casi ed una parte specifica riservata solo ai casi di tumore con sintomi muscoloscheletrici.</p> <p>Ai <u>Centri del Gruppo di Studio di Reumatologia Pediatrica</u> che aderiranno allo studio per tutti i nuovi casi di AIG diagnosticati nel periodo dello studio sarà chiesta la compilazione di una scheda raccolta dati specifica. Nel caso in cui un Centro di Reumatologia Pediatrica effettui una diagnosi di tumore nel periodo dello studio, dovrà essere compilata una scheda di segnalazione.</p>
<b>Analisi dei dati</b>	<p>E' prevista un'analisi generale sulla prevalenza dei sintomi muscoloscheletrici, le caratteristiche di tali sintomi ed il tempo intercorso tra l'inizio dei sintomi e la diagnosi per i nuovi casi di tumore diagnosticati nel periodo dello studio dai Centri AIEOP.</p> <p>Per i casi di leucemia acuta linfoblastica, neuroblastoma, linfomi, sarcomi con presenza di sintomi muscoloscheletrici all'esordio si eseguirà il confronto con i casi di AIG diagnosticati nei Centri del Gruppo di Studio di Reumatologia Pediatrica nello stesso periodo.</p> <p>Per il confronto con i dati della letteratura si prevede l'analisi di parametri clinici (artrite con pattern delle sedi articolari, dolore notturno, dolore osseo, dolore sproporzionato all'obiettività, dolore al rachide, rigidità mattutina, zoppia, rifiuto della deambulazione) e laboratoristici (anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, dissociazione tra indici di flogosi e parametri ematologici, aumento LDH).</p>
<b>Data attesa di inizio</b>	Gennaio 2015

## 1. Background e razionale

Sintomi muscoloscheletrici come dolore osseo o articolare, artrite, zoppia, talvolta con manifestazioni indicative di flogosi sistemica, possono essere presenti all'esordio delle neoplasie infantili simulando patologie reumatiche o ortopediche.

Il mancato riconoscimento degli elementi di allarme che caratterizzano tale pattern di esordio può comportare errori diagnostici e terapie inappropriate (steroidi, immunosoppressori) che ritardano ulteriormente la diagnosi corretta modificando il decorso clinico e mascherando gli elementi necessari per l'identificazione della patologia neoplastica.

Non vi sono dati sulla frequenza con cui i tumori infantili nella loro globalità esordiscono con sintomi muscoloscheletrici e mancano in letteratura studi prospettici sugli elementi predittivi utili per la diagnosi differenziale con le patologie reumatiche.

Per la leucemia acuta sono riportate in letteratura prevalenza e caratteristiche di tale sintomatologia di esordio ed alcuni studi retrospettivi hanno valutato elementi predittivi per la diagnosi differenziale rispetto all'AIG.

La prevalenza dei sintomi muscoloscheletrici all'esordio delle leucemie varia dal 15 al 50% con maggiore frequenza nella LAL (Barbosa '02, Bradlow '91, Gupta '09, Johnsson'90, Riccio '13, Robazzi '07, Rogalsky '86, Sinigaglia '08). In circa la metà dei casi si tratta dell'unica iniziale manifestazione di esordio. Il sintomo riportato più frequentemente è il dolore osseo diffuso, prevalentemente agli arti inferiori (40% circa dei casi), meno frequente il dolore al rachide (20% circa dei casi). Zoppia o rifiuto della deambulazione sono riportati in circa il 30% dei casi ed in circa il 15% dei casi si riscontra un'artrite che è in genere mono o pauciarticolare e spesso coinvolge ginocchio, caviglia, gomito o spalla (Robazzi '07).

E' riportata una correlazione tra severità dei sintomi osteoarticolari, scarse alterazioni ematologiche, assenza di blasti nello striscio periferico ed associazione con l'immunofenotipo pre-B (Chen '10, Kai '96, Johnsson '90, Jones '06, Maman '07, Marwaha '89, McKay '10, Murray '10). Gli studi sui fattori predittivi utili per discriminare la leucemia acuta linfoblastica dall'AIG sono limitati e condotti su analisi retrospettive caso-controllo o confronti storici su limitate casistiche. I dati più significativi per una diagnosi di leucemia sono risultati essere la storia di dolore notturno, la presenza di leucopenia o un numero di piastrine ai limiti inferiori della norma (Jones '06); la presenza di dolore osseo e trombocitopenia (Tamashiro '11); la presenza di neutropenia, anemia e aumento dell'LDH (Agodi '13).

Nelle leucemie con sintomi osteoarticolari le anomalie ematologiche possono essere assenti all'esordio (Suri '11) e sono descritti casi senza blasti nell'aspirato midollare e con alterazioni di segnale nella RMN *total body* che hanno preceduto la comparsa dell'infiltrazione midollare dimostrabile con l'esame morfologico (Kato '11).

Le caratteristiche di esordio ed i fattori predittivi degli altri tipi di tumore che possono simulare patologie reumatiche sono meno studiati, pur essendo descritte le problematiche di diagnosi differenziale ed i possibili ritardi diagnostici (Chu '84, Falcini '98, Musiej '86, Scalzi '12).

Le casistiche dei pazienti che afferiscono a Centri di Reumatologia Pediatrica evidenziano che lo 0.25-0.75% ha una diagnosi definitiva di neoplasia. I tumori più frequentemente riscontrati sono la leucemia e il neuroblastoma, altre diagnosi comprendono linfomi, sarcomi, tumori del sistema nervoso centrale. La diagnosi iniziale più frequente è l'AIG, ma sono descritte numerose altre diagnosi (connettiviti, vasculiti, febbre reumatica, osteomielite, artrite settica) (Cabral '99, Trapani '00, Goncalves '05, Dorronsoro '04).

Dalla revisione di queste casistiche emerge che nella maggior parte dei casi sono presenti all'esordio fattori che possono orientare verso la corretta diagnosi di neoplasia. Le "red flags" cliniche più frequentemente riportate comprendono: dolore osseo spontaneo o alla palpazione, di tipo diffuso o localizzato, dolore che peggiora o persiste di notte, dolore persistente o ingravescente al rachide, dolore sproporzionato rispetto all'obiettività, associazione di altri segnali di allarme (sudorazioni notturne, manifestazioni emorragiche, epato/splenomegalia, sintomi neurologici, massa addominale o tumefazioni extra articolari).

In circa la metà dei casi con iniziale sospetto di AIG sono presenti pattern di esordio atipici come assenza di rigidità mattutina, coinvolgimento di sedi articolari insolite (anca, gomito, spalla, rachide), dolore articolare severo.

Alterazioni nelle indagini diagnostiche iniziali utili per l'orientamento verso patologie oncologiche sono riportate in più della metà dei casi e spesso sono rilevabili prima dell'invio al Centro di Reumatologia Pediatrica (Cabral 99, Tafaghody '09, Teo '12, Wallendal '96).

## **2. Obiettivi dello studio**

Lo studio si propone di valutare la prevalenza dei sintomi muscoloscheletrici, le caratteristiche di tali sintomi ed il tempo intercorso tra l'inizio dei sintomi e la diagnosi per i nuovi casi di tumore diagnosticati in un periodo di 12 mesi nei Centri AIEOP che aderiranno allo studio.

Come secondo obiettivo saranno confrontati alcuni elementi basali clinici e laboratoristici dei pazienti con tumore e sintomi muscoloscheletrici all'esordio rispetto ai nuovi casi di AIG diagnosticati nello stesso periodo di osservazione nei Centri del Gruppo di Studio di Reumatologia Pediatrica della SIP che aderiranno allo studio, al fine di individuare fattori predittivi di neoplasia. L'analisi sarà eseguita considerando separatamente i tipi di tumore che più frequentemente possono mimare un esordio reumatologico: leucemia acuta linfoblastica, neuroblastoma, linfomi, sarcomi.

Dai dati ottenuti si cercherà di definire un algoritmo diagnostico utile per la diagnosi differenziale.

## **3. Disegno dello studio**

Studio spontaneo, multicentrico, osservazionale, prospettico.

## **4. Selezione dei soggetti**

### **4.1 Criteri di inclusione**



Casi di età  $\leq 16$  anni affetti da tumore maligno, diagnosticati da Gennaio 2015 a Dicembre 2015 dai Centri AIEOP che aderiranno allo studio e casi di AIG di età  $\leq 16$  anni che soddisfano i criteri classificativi ILAR (Edmonton 2001) diagnosticati nello stesso periodo dai Centri del Gruppo di Studio di Reumatologia Pediatrica della SIP che aderiranno allo studio.

#### 4.2 Criteri di esclusione

Trattamento con steroide con dose di prednisone  $> 1$  mg/Kg/die per più di due settimane nei 30 gg precedenti la diagnosi.

Tutto quanto non contemplato nei criteri di inclusione.

#### 4.3 Dimensione del campione

Il campione dei nuovi casi di età  $\leq 16$  anni, affetti da tumore maligno diagnosticati ogni anno in Italia da tutti i Centri AIEOP è mediamente di circa 1500, mentre i nuovi casi con AIG di età  $\leq 16$  anni, diagnosticati ogni anno in Italia nei Centri Gruppo di Studio di Reumatologia Pediatrica sono circa 500.

La dimensione del campione atteso nei 12 mesi di reclutamento per l'analisi dei fattori predittivi è di 200 casi di tumore con sintomi muscoloscheletrici e di 300 casi di AIG.

### 5. Procedure dello studio

#### 5.1 Variabili raccolte

Ai Centri AIEOP che aderiranno allo studio, per ogni nuovo caso di tumore diagnosticato nel periodo dello studio, sarà chiesta la compilazione di una scheda raccolta dati che prevede una parte generale da compilare per tutti i casi ed una parte specifica riservata solo ai casi di tumore con sintomi muscoloscheletrici (Allegato 1).

Ai Centri del Gruppo di Studio di Reumatologia Pediatrica che aderiranno allo studio per tutti i nuovi casi di AIG diagnosticati nel periodo dello studio sarà chiesta la compilazione di una scheda raccolta dati specifica. Nel caso in cui un Centro di Reumatologia Pediatrica effettui una diagnosi di tumore nel periodo dello studio, dovrà essere compilata una scheda di segnalazione (Allegato 2).

### 6. Gestione e analisi dei dati

#### 6.1 Gestione dei dati

I dati saranno raccolti dal Coordinatore dello studio ed archiviati in una banca dati elettronica gestita presso il Centro coordinatore che avrà la responsabilità dell'informazione archiviata.

#### 6.2 Analisi Statistica

Le analisi statistiche saranno effettuate da membri del CS dello studio in accordo con il Coordinatore dello studio.

E' prevista un'analisi generale sulla prevalenza dei sintomi muscoloscheletrici, le caratteristiche di

tali sintomi ed il tempo intercorso tra l'inizio dei sintomi e la diagnosi per i nuovi casi di tumore diagnosticati nel periodo dello studio dai Centri AIEOP che aderiranno allo studio.

L'analisi dei fattori predittivi rispetto ai casi di AIG verrà eseguita considerando separatamente i casi di leucemia acuta linfoblastica (considerando solo i pazienti senza blasti nello striscio di sangue periferico all'esordio), neuroblastoma, linfomi, sarcomi con presenza di sintomi muscoloscheletrici all'esordio.

I dati clinici da confrontare comprenderanno presenza di:

- "artrite" definita come articolazione tumefatta oppure con dolore spontaneo o alla palpazione associato a limitazione funzionale,
- "artralgia" definita come dolore articolare o dolorabilità alla palpazione senza segni di flogosi,
- "dolore osseo a carico degli arti" definito come dolore osseo o dolorabilità alla palpazione in sede extra-articolare di uno o più arti,
- "dolore al rachide",
- "dolore muscoloscheletrico che causa risveglio notturno"
- "dolore muscolo scheletrico severo, sproporzionato rispetto all'obiettività"
- "rigidità mattutina" definita come rigidità e limitazione dei movimenti articolari più evidente al mattino o dopo periodi di immobilità
- "zoppia",
- "rifiuto della deambulazione"
- numero e sedi delle articolazioni che presentano segni di artrite
- "altri segni/sintomi" (Febbre, Astenia, Calo ponderale, Sudorazioni notturne, Pallore, Manifestazioni emorragiche, Epatomegalia, Splenomegalia, Linfadenomegalia, Sintomi Neurologici, Massa/tumefazione extra-articolare, versamento pericardico, Versamento pleurico, Rash, Sindrome da attivazione macrofagica).

L'esame obiettivo articolare dovrà comprendere la valutazione clinica di ogni articolazione riportata nella scheda raccolta dati segnalando la presenza di tumefazione e/o limitazione funzionale con riduzione del normale range di movimento articolare e/o dolore articolare nel movimento o alla palpazione dei margini articolari.

I dati di laboratorio da confrontare comprenderanno presenza di:

- "leucopenia" definita come conta dei globuli bianchi inferiore a 4000/mmc,
- "neutropenia" definita come conta dei neutrofilii inferiore a 1500/mmc,
- "piastrinopenia" definita come conta delle piastrine inferiore a 150000/mmc,
- "anemia" definita in base al limite inferiore per età del valore di emoglobina (Tabella 1)
- "dissociazione tra VES e/o PCR aumentata e valore di piastrine ai limiti inferiori" (piastrine

tra 150000/mmc e 250000/mmc),

- "dissociazione tra VES e/o PCR aumentata e assenza di leucocitosi" (leucocitosi definita come globuli bianchi > 14000/mmc),
- "aumento di PCR"
- "aumento di LDH" (rispetto a valori di riferimento dei laboratori, l'entità sarà riferita rispetto a tali valori limite).
- "aumento di ferritina" (rispetto a valori di riferimento dei laboratori, l'entità sarà riferita rispetto a tali valori limite).

Nel caso di leucemia acuta linfoblastica, neuroblastoma, linfomi, sarcomi la dimensione attesa potrà consentire di dimostrare un'associazione significativa (con una potenza del 95% utilizzando un test a due code) con eventuali sintomi e dati di laboratorio d'esordio, qualora vi siano differenze di almeno il 10-15% nella frequenza di questi rispetto ai casi di AIG.

## **7. Aspetti etici e regolatori**

Lo studio sarà sottoposto ad approvazione del Comitato Etico di Lecce.

Per quanto riguarda gli aspetti regolatori, si fa riferimento agli articoli 7, 23 e 90 del D.Lgs 30/06/2003, n.196 (c.d. "Codice Privacy"), nonché all'Autorizzazione n. 2/2008 al trattamento dei dati idonei a rivelare lo stato di salute e la vita sessuale emanata dal Garante per la Protezione dei dati personali.

L'arruolamento nello studio dei casi avverrà solo dopo l'acquisizione di Consenso Informato scritto da parte del paziente o genitore/tutore legale che deve essere ottenuto da ciascun Centro partecipante (AIEOP o del Gruppo di Studio di Reumatologia Pediatrica) responsabile del paziente prima del suo arruolamento nello studio (allegato 3).

Le informazioni saranno raccolte e utilizzate in forma anonima e ad esclusivo scopo di ricerca e saranno archiviate in una banca dati elettronica gestita dal Centro Coordinatore.

## **8. Relazione finale dei risultati dello studio**

Al termine dello studio saranno redatte dal CS dello studio le conclusioni delle analisi effettuate e si procederà ad una comunicazione delle stesse ai Responsabili dei Centri AIEOP e del Gruppo di Studio di Reumatologia Pediatrica e successivamente alla loro pubblicazione su rivista scientifica.

## **9. Tempistica dello studio**

L'arruolamento dei casi allo studio avrà la durata di un anno dal primo paziente arruolato nello studio, mentre l'analisi dello studio sarà eseguita nei 6 mesi successivi all'arruolamento dei casi.

## **10. Referenze bibliografiche**

Agodi A, Barchitta M, Trigilia P, Barone P, Marino S, Garozzo R, La Rosa M, Russo G, Di Cataldo A. Neutrophil counts distinguish between malignancy and arthritis in children with musculoskeletal pain: a

case-control study *BMC Pediatr.* 2013; 13: 15.

Barbosa CM, Nakamura C, Terreri MT, Lee ML, Petrilli AS, Hilario MO Musculoskeletal manifestations as the onset of acute leukemia in childhood *L Pediatr (Rio J)* 2002 78(6) 481-4

Bradlow A, Barton C. Arthritic presentation of childhood leukaemia. *Postgrad Med J.* 1991 Jun;67(788):562-4.

Cabral DA, Tucker LB. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr.* 1999 Jan;134(1):53-7.

Chen CC, Weng HH, Hwang CE et al. Acute leukemia presenting with extramedullary diseases and completely normal hemogram: An extremely unusual manifestation unique to pre-B ALL. *Am J Hematol* 2010;85:729-31

Chu M, Rasalkar D, Hu J, Cheng W T, Li K Chu C W Clinical presentations and imaging findings of neuroblastoma beyond abdominal mass and a review of imaging algorithm *The British Journal of Radiology,* 84 (2011), 81-91

Dorronsoro MI, Merino M R, Sastre-Urguel A, Garcia-Miguel Garcia-Rosado P, Garcia-Consuegra MJ. Malignant disease presenting as rheumatic manifestations. *An Pediatr (Barc).* 2004 Nov;61(5):393-7.

Falcini F, Bardare M, Cimaz R, Lippi A, Corona F. Arthritis as a presenting feature of non-Hodgkin's lymphoma. *Arch Dis Child.* 1998 Apr;78(4):367-70.

Gonçalves M, Terreri MT, Barbosa CM, Len CA, Lee L, Hilário MO. Diagnosis of malignancies in children with musculoskeletal complaints. *Sao Paulo Med J.* 2005 Jan 2;123(1):21-3. Epub 2005 Mar 31.

Gupta D, Singh S, Suri D, Ahluwalia J, Das R, Varma N. Arthritic presentation of acute leukemia in children: experience from a tertiary care centre in North India. *Rheumatol Int.* 2010 Apr;30(6):767-70. doi: 10.1007/s00296-009-1064-7. Epub 2009 Jul 25.

Hashkes PJ, Wright BM, Lauer MS, Worley SE, Tang AS, Roettcher PA, Bowyer SL Survival rates of children with acute lymphoblastic leukemia presenting to a pediatric rheumatologist in the United States. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011 Aug;33(6):424-8

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. *Pediatrics.* 2006 May;117(5):e840-4.

Jonsson OG, Sartain P, Ducore JM, Buchanan GR. Bone pain as an initial symptom of childhood acute lymphoblastic leukemia: association with nearly normal hematologic indexes. *J Pediatr.* 1990 Aug;117(2 Pt 1):233-

Kai T, Ishii E, Matsuzaki A, Okamura J, Ikuno Y, Tasaka E, Ueda K. Clinical and prognostic implications of bone lesions in childhood leukemia at diagnosis. *Leuk Lymphoma.* 1996 Sep;23(1-2):119-23.

Kato M, Koh K, Kikuchi A, Toyama D, Mochizuki S, Uchisaka N, Nagatoshi Y, Tanaka R, Oh-ishi T, Nozawa K, Oguma E, Hanada R. Case series of pediatric acute leukemia without a peripheral blood abnormality, detected by magnetic resonance imaging. *Int J Hematol.* 2011 Jun;93(6):787-90.

Maman E, Steinberg DM, Stark B, Izrali S, Wientroub S Acute lymphoblastic leukemia in children: correlation of musculoskeletal manifestations and immunophenotypes. *J Child Orthop.* 2007 March; 1(1): 63-68

Marwaha RK, Kulkarni KP, Bansal D, Trehan A. Acute lymphoblastic leukemia masquerading as juvenile rheumatoid arthritis: diagnostic pitfall and association with survival. *Ann Hematol.* 2010 Mar;89(3):249-54.

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 Jul;46(7-8):442-5

Murray MJ, Gattens M, Nicholson JC. Acute lymphoblastic leukemia masquerading as juvenile rheumatoid

arthritis: no association with survival. *Ann Hematol.* 2010 Oct;89(10):1065.

Murray MJ, Tang T, Ryder C, Mabin D, Nicholson JC. Childhood leukaemia masquerading as juvenile idiopathic arthritis. *BMJ.* 2004 Oct 23;329(7472):959-61.

Musiej-Nowakowska E, Rostropowicz-Denisiewicz K. Differential diagnosis of neoplastic and rheumatic diseases in children. *Scand J Rheumatol.* 1986;15(2):124-8.

Ostrov BE, Goldsmith DP, Athreya BH. Differentiation of systemic juvenile rheumatoid arthritis from acute leukemia near the onset of disease. *J Pediatr.* 1993 Apr;122(4):595-8.

Pizzo PA, Poplack DG Principles and practice of pediatric oncology Lippincot Willis and Wilkins 2011

Reid MM. Bone marrow examination before steroids in thrombocytopenic purpura or arthritis. *Acta Paediatr.* 1992 Dec;81(12):1052-3.

Riccio I1, Marcarelli M, Del Regno N, Fusco C, Di Martino M, Savarese R, Gualdiero G, Oreste M, Indolfi C, Porpora G, Esposito M, Casale F, Riccardi G. Musculoskeletal problems in pediatric acute leukemia. *J Pediatr Orthop B.* 2013 May;22(3):264-9.

Robazzi TC, Barreto JH, Silva LR, Santiago MB, Mendonça N. Osteoarticular manifestations as initial presentation of acute leukemias in children and adolescents in Bahia, Brazil. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007 Sep;29(9):622-6.

Rogalsky RJ, Black GB, Reed MH. Orthopaedic manifestations of leukemia in children. *J Bone Joint Surg Am.* 1986 Apr;68(4):494-501.

Scalzi L, Hychko G, Ostrov BE, Bingham C, Ungar D, Groh BP Neuroblastoma versus systemic JIA – a diagnostic dilemma *Pediatric Rheumatology* 2012, 10(Suppl 1):A33

Sinigaglia R, Gigante C, Bisinella G, Varotto S, Zanesco L, Turra S. Musculoskeletal manifestations in pediatric acute leukemia. *J Pediatr Orthop.* 2008 Jan-Feb;28(1):20-8.

Suri D, Ahluwalia J, Sachdeva MU, Das R, Varma N, Singh S. Arthritic presentation of childhood malignancy: beware of normal blood counts. *Rheumatol Int.* 2011 Jun;31(6):827-9

Tafaghodi F, Aghighi Y, Rokni Yazdi H, Shakiba M, Adibi A. Predictive plain X-ray findings in distinguishing early stage acute lymphoblastic leukemia from juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2009 Nov;28(11):1253-8.

Tamashiro MS, Aikawa NE, Campos LM, Cristofani LM, Odone-Filho V, Silva CA. Discrimination of acute lymphoblastic leukemia from systemic-onset juvenile idiopathic arthritis at disease onset. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(10):1665-9.

Teo WY, Chan MY, Ng KC, Tan AM. Bony presentations of childhood haematological malignancy to the emergency room. *J Paediatr Child Health.* 2012 Apr;48(4):311-6.

Trapani S, Grisolia F, Simonini G, Calabri GB, Falcini F. 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.

Wallendal M, Stork L, Hollister JR. The discriminating value of serum lactate dehydrogenase levels in children with malignant neoplasms presenting as joint pain. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996 Jan;150(1):70-3.