

Leukemia cutis egy eset kapcsán

A case of leukemia cutis

SOLTI ANNA DR.¹, FODOR ANNAMÁRIA DR.¹, NEMESÁNSZKY ZSUZSANNA DR.¹,
PÉTER GYÖRGY DR.², SZEPESI ÁGOTA DR.³, SZALAI ZSUZSANNA ZSÓFIA DR.¹

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Bőrgyógyászati Osztály¹
Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Onko-haematológiai Osztály²
Semmelweis Egyetem Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet³

ÖSSZEFOGLALÁS

A leukemia cutis egy extramedullaris leukemia forma, a bőr leukemiás sejtekkel való infiltrációját jelenti, a leukemiával diagnosztizáltak összesen kb. 5%-át érinti. A kórkép bármelyik leukemia típusban megjelenhet, bármely életkorban és mindkét nemben azonos megoszlással. A szerzők egy 14 éves lány esetéről számolnak be, aki az arcon, a hajás fejbőrön és a törzsön jelentkező livid-erythemás nodusokkal jelentkezett a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Bőrgyógyászati Osztályán. Klinikai, valamint laboratóriumi vizsgálatok felvetették a lymphoproliferatív betegség gyanúját, majd szövettani és csontvelő vizsgálat alapján bőrérintettséggel járó akut myeloid leukemia igazolódott.

Kulcsszavak:

leukemia cutis – akut myeloid leukemia –
hematológia – onkológia – neoplázia

SUMMARY

Leukemia cutis is a subtype of extramedullary leukemia, characterized by the infiltration of the skin with leukemic cells. It affects approximately 5% of the patients diagnosed with leukemia. The disease may appear in any type of leukemia, at any age, with the same distribution in both sexes. The authors report a case of a 14-year-old girl who presented at the Dermatology Department of Heim Pál National Children's Institute with livid-erythematous nodules on her face, scalp, and trunk. Clinical and laboratory tests suggested lymphoproliferative disease, which was confirmed with histological and bone marrow examination, and acute myeloid leukemia with skin involvement was proven.

Key words:

leukemia cutis – acute myeloid leukemia –
haematology – oncology – neoplasm

A mindennapi gyermekbőrgyógyászati gyakorlatban ritkán találkozunk a leukemia cutis (LC) előfordulásával, ezért diagnosztikai kihívást jelenthet ez az extramedullaris leukemia forma, mely a bőr leukemiás sejtekkel való infiltrációját jelenti. Bármelyik leukemia típusban megjelenhet, de leginkább az akut myeloid leukemiára (AML), azon belül is az akut myelomonocytás altípusra jellemző, ahol az esetek 10-33%-ában is észlelhető, míg krónikus lymphoid leukemiában az esetek csupán 6-10%-ában fordul elő. A Nemzeti Rákregiszter adatai szerint 2020-ban 317 férfit és 341 nőt diagnosztizáltak myeloid leukemiával. A LC-al diagnosztizáltak nagyjából 7%-ánál a perifériás vérben nincsenek leukemiás sejtek (1, 2).

Esetismertetés

A 14 éves, korábban krónikus betegségben nem szenvedő leány kórtörténetében egy alkalommal szerepelt hospitalizáció

obstruktív bronchitis miatt. Gyógyszerérzékenység a gyermeknél nem volt ismert, kivi allergiát említett. Családi anamnézisében több családtagot is érintő psoriasis vulgaris, valamint az egyik nagyszülőnél cervix carcinoma szerepelt.

Az ambulanciára érkezését megelőzően 3 héttel külföldi utazás alatt a gyermeknek enteritises panaszai zajlottak, amelyek spontán szűntek. Ezzel egyidőben a mellkasán barnás-livid nodusok jelentkeztek, majd később testszerte szaporodni kezdtek. A bőrtünetek viszketést, fájdalmat nem okoztak. Területi bőrgyógyász kortikoszteroid tartalmú externát javasolt, azonban javulás az alkalmazott készítmény mellett nem volt, így hospitalizációjára került sor. Első megjelenésekor a gyermek hátán, hasfalán, mellkasán, arcán, hajás-fejbőrön számos 5-10 mm átmérőjű barnás-livid-erythemás, néhol bőrszínű, laposan előemelkedő nodusok voltak láthatóak (1. a, b, c ábra). Belsőgyógyászati státuszában a bal oldali axillában tapintható lymphadenomegálián kívül érdemi eltérés nem volt. A látott klinikai kép alapján lymphoproliferatív betegség gyanúja merült fel, ezért kivizsgálás indult.

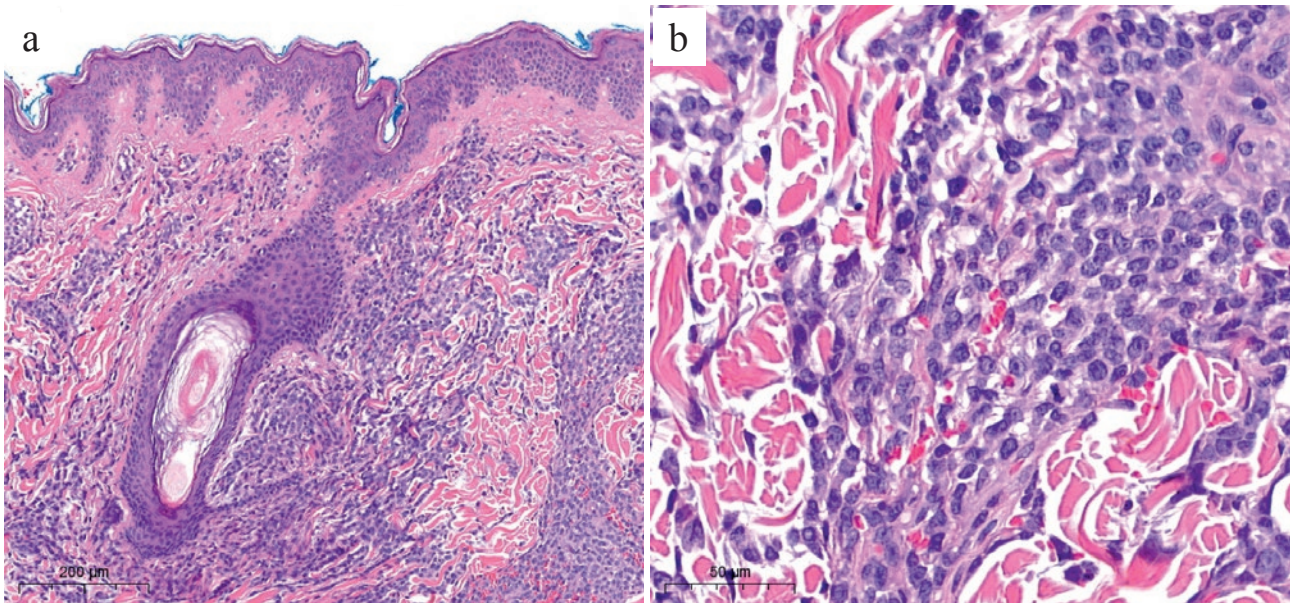


1. a, b, c ábra

5-10 mm átmérőjű livid-erythemás nodusok a háton, a hasfalon és a mellkason

Laboratóriumi paramétereiben leukopenia (2,07 G/l), abszolút neutropenia (0,7 G/l), lymphocytosis (63,3%), valamint mérsékelt fokú normocytar anaemia (hemoglobin: 111 g/l; hematokrit: 0,316) volt látható. Immunglobulin A, G és M, valamint LDH és CRP értékek normál tartományban voltak. Benignus cutan lymphoid hyperplasia az anamnesztikus adatok alapján kizárható volt, Borrelia burgdorferi irányában történt szerológiai vizsgálat negatív volt. Autoimmun szerológiai vizsgálat (ANA, ENA panel), mellkas röntgen és hasi ultrahang vizsgálat kóros eltérést nem igazolt. Vérkenet vizsgálat során haematológiai konzílium az életkornak nem megfelelő megoszlást (neutropenia, kifejezett lymphocytá túlsúly) írt le, kóros morfológiájú fehérvérsejteket azonban nem lehetett igazolni. Felmerült infekciót követően kialakult leuko-, és neutropenia lehetősége, illetve cu-

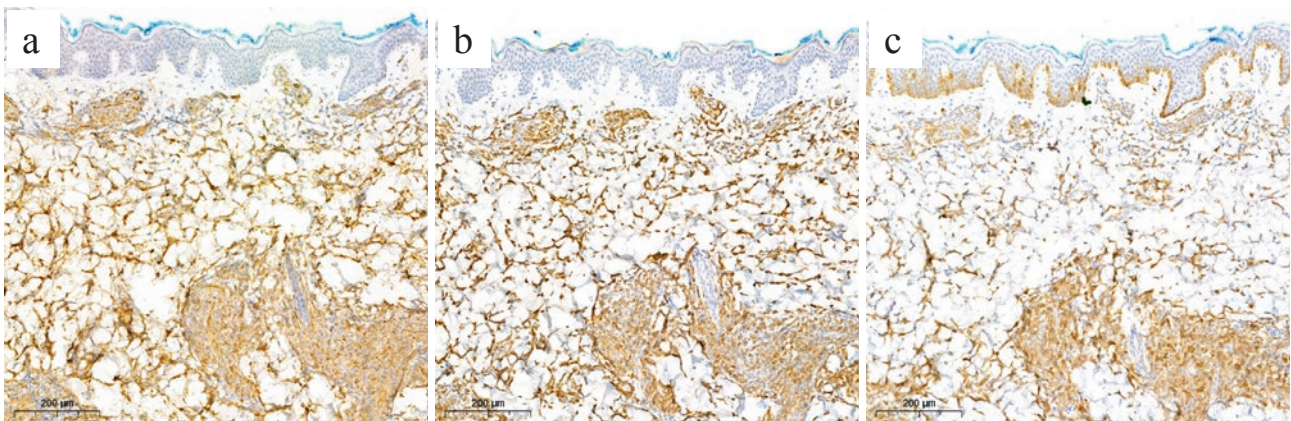
tan T-sejtes lymphoma is. A bőrtünetekből szövettani mintavétel történt, ahol az epidermist megkímélő, de mélyre terjedő, kis és közepes méretű sejtekből álló, éretlen sejtbeszűrődés volt látható. (2. a, b ábra) Immunhisztokémiai vizsgálat alapján a beszűrődést éretlen CD34 és CD117 pozitív blastok alkották CD4 és lizozim koexpressziójával, a ki67 mitotikus index magas volt (kb. 80%), immunfestések egyéb lymphoid markerekre (CD3, CD8, CD20 és CD30) negatívak voltak. (3. a, b, c ábra) A szövettani kép alapján malignus myelomonocytás tumor diagnózisa került leírásra, mely a csontvelő vizsgálat eredményétől függően leukemia cutis vagy myeloid sarcoma lehetőségét vetette fel. Ekkor a gyermek a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet (HOGYI) Onko-haematológiai Osztályára került át további vizsgálatok elvégzése és terápia bevezetése céljából. A csontvelő bi-



2. a, b ábra

Szöveti kép (HE festés):

a: perivascularis, perifollicularis monomorf sejtbeszűrődés; b: az éretlen monocytar infiltrátum sejtjei laza chromatin szerkezetű, multiplex nucleolusokat tartalmazó, lymphocytáknál valamivel nagyobb blastok



3. a, b, c ábra

Immunhisztokémiai vizsgálattal a cutan infiltrátum fenotípusa:

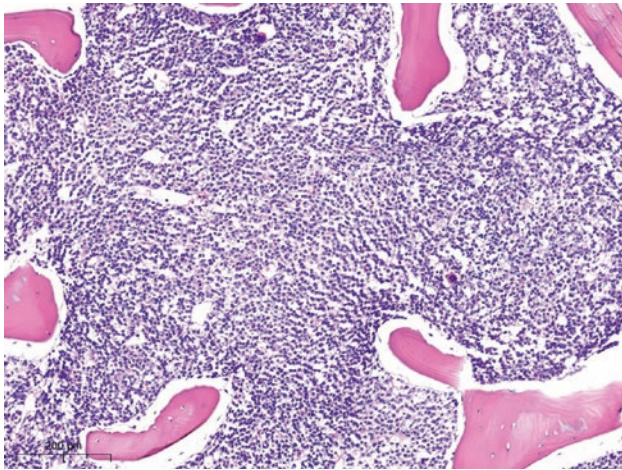
a: CD34 pozitív (blast marker); b: CD117 pozitív korai myeloid marker); c: lizozim pozitív (monocyt marker)

opszia 100%-os cellularitású, blastosan transzformált velőűrt írt le, a blast-arány 90% körüli volt. A blastok között kevés maradvány megakaryocyt, egy-egy erythroid sejt csoport volt észlelhető (4. ábra). Cytológiai vizsgálat során a csontvelő kenet sejtjeinek kb. 80%-át blastok alkották, a periférián pedig elszórtan volt 1-1 blast megfigyelhető (5. ábra). Áramlási cytometria vizsgálat során akut myeloid leukémiát vélelmeztek monocytar differenciációval, monoblastos morfológiával. A cytogenetikai vizsgálat során kromoszóma eltérés nem igazolódott. Molekuláris genetikai vizsgálattal FLT3-ITD mutációt, új-generációs szekvenálással t(10;11)(p12;23) KMT2A:MLL10 génfüzió jelenlétét mutatták ki. Liquor vizsgálat a központi idegrendszeri érintettséget kizárta. A gyermek kezelését a kivizsgálás completálását követően a HOGYI Onko-haematológiai Osztályán megkezdtek az AML BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) 2019-es protokollja alapján (AIE indukciós blokkal), azonban a kemoterápia

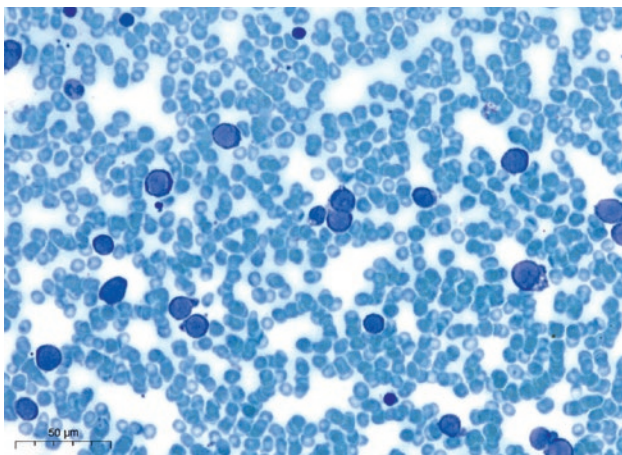
kései szakaszában haematológiai relapsus, ennek kapcsán pedig keringési-, és légzési elégtelenség alakult ki. Ezt követően a beteg Intézetünk Intenzív Terápiás Osztályára került, ahol ellátása infékciónal szövődött, melynek következtében a beteg exitált.

Megbeszélés

A leukemia cutis elsőként 1876-ban *Biesiadecki* írta le, leukemia manifestációként (3). Egyes kutatások szerint az AML-ben és CML-ben észlelt leukemia cutis aggreszív, rossz prognózisú betegséget jelent rövidebb túléléssel (4). *Agis és munkatársai* bőrinfiltrációval rendelkező, valamint nem rendelkező AML-es betegeket hasonlították össze. E tanulmány szerint a leukemia cutisban szenvedő betegeknél gyakoribbak voltak a kromoszóma eltérések, a tartós remisszió pedig rövidebb volt (5). *Su* szintén a LC



4. ábra
Csontvelő biopszia (HE festés):
közel 100%-os blastos beszűrődés



5. ábra
Vérkenet cytológia (Giemsa festés):
keskeny, erősen basophil cytoplasma szegéllyel,
kerek-ovális, laza chromatin állományú, prominens
nucleolust tartalmazó sejtmaggal rendelkező blastok

prognózisát vizsgálta. Eredményei alapján a bőrmanifesztációval rendelkező leukemiában szenvedő betegek 88%-a 1 éven belül exitált (6). *Hofmann és munkatársai* a LC-al társuló congenitalis leukemiával kezelt betegek prognózisát vizsgálta, mely szerint a congenitalis leukemiában a LC nem jár rosszabb prognózissal (7).

A LC minden korcsoportban és mindkét nemben azonos megoszlással fordul elő, lehetnek szoliter vagy multiplex léziók. A bőrtünetek leggyakrabban a fej, nyak és törzs bőrét érintik. A leukemia cutis leggyakrabban bőrszínű, erythemás, livid vagy barna papulák, plakkok vagy nodusok képében jelentkezik, azonban erythroderma, annularis erythema, hólyagok, erosiók, fekélyek, csecsemőknél pedig „blueberry muffin” szindróma is előfordulhat. Szájnnyálkahártya tünetek is megjelenhetnek csomók, fekélyek, akut leukemia esetén gingiva hyperplasia, illetve gingivitis képében. Myeloid leukemiában típusos bőrtünet a chloroma, amit soliter, illetve multiplex nodusokként észlelhe-

tünk, amelyek belevágáskor, például mintavételkor, zöld színűek a myeloperoxidázt tartalmazó granulumok miatt.

Akut leukémiához társuló LC-ban szenvedő betegeknél 40%-kal gyakrabban észlelhetünk egyéb bőrtüneteket, amelyek leggyakrabban a cytopenia következményei és a különböző gyógyszerreakciók manifesztációi. Ide sorolandók a petechiák, purpurák, ecchymosisok, a leukocytoclastic vasculitis, a neutrofil dermatózisok (Sweet-szindróma, pyoderma gangrenosum) és a különböző opportunist fertőzések bőrtünetei (soor oris, disszeminált herpes zoster, súlyos-, valamint atípusos herpes simplex fertőzés) (8, 9, 10, 11).

Világszerte a leggyakoribb leukemia típus a krónikus lymphoid leukemia. Gyermekeknél a leggyakoribb rosszindulatú daganattípus az akut leukemia, az esetek 75%-a lymphoblastos (ALL) (1, 12). Ezen gyermekek 75%-a 15 év alatti, 2 és 4 éves kor közötti leggyakoribb előfordulással. Második leggyakoribb haematológiai malignitás gyermekkorban az AML, az esetek jelentős többsége 1 éves kor alatt kerül diagnosztizálásra. A gyermekkori leukémiák etiológiája szerteágazó. Számos genetikai szindróma és immunbetegség (pl. Down szindróma, Li-Fraumeni szindróma, neurofibromatosis, Fanconi anaemia, Bloom szindróma, Kostmann szindróma, Diamond-Blackfan anaemia, dyskeratosis congenita és Schwachmann-Diamond szindróma) növeli mind az ALL és AML megjelenésének rizikóját. Ezeneken felül a gyermekkori leukémiák előfordulása összefüggést mutat különböző kemoterápiás szerekkel (pl. alkiláló ágensek és topoizomeráz II gátlók), ionizáló sugárzással, onkogén vírusfertőzésekkel (HTLV-1, EBV), valamint benzol expozícióval. Megemlítendőek továbbá a kromoszóma eltérések, mint a Philadelphia-kromoszóma, illetve egyéb haematológiai betegségek talaján is kialakulhat, mint a myelodysplasias szindróma (13).

A szövettani megjelenés függ a leukemia típusától. A daganatos infiltrátum megjelenhet perivascularisan, intersticiálisan, előfordulhat fészkekbe rendeződve vagy difúzan, illetve periadnexalisan (14).

A differenciál diagnosztika szempontjából fontos a léziók száma és kiterjedésének megítélése. Szoliter vagy csupán néhány papula vagy nodus jelenlétekor felmerülhet viszcerális daganatok bőrtaszázisa, amelyek azonban általában keményebb tapintatúak. Haemorrhagiás nodusokat és plakkokat a törzsön, különösen alsó végtagokon vasculitistől és Kaposi sarcomától kell megkülönböztetni. Egyes esetekben lapos nodusokat, infiltrált erythemás plakkokat észlelhetünk az alsó végtagokon, amelyek erythema nodosummal téveszthetőek össze. Az infiltráció fokától függően élénk erythemás és barnás-erythemás plakkok erythema exudativum multiforme, panniculitis és mycosis fungoides képét utánozhatják. Amennyiben a nodusokkal járó bőrtünetek maculopapulosus jellegűek, gyógyszerreakciók, sarcoidosis, syphilis és lymphoma a legfontosabb differenciáldiagnosztikai kórképek. Maculosus vagy maculopapulosus bőrtünetek könnyen összetéveszthetőek vírusexanthémákkal, pityriasis roseával. A törzsön észlelt ulcusok esetén bullosus autoimmun bőrbetegségek, az arcon, a törzsön, a combokon és a genitális régióban lévő

ulcusok esetén a pyoderma gangrenosum és az ulcus molle fontos differenciáldiagnosztikai kórképek (15).

Tekintettel arra, hogy a LC egy szisztémás betegség manifesztációja, ezért külön terápiája nincs. A leukémia kezelésére adott szisztémás kemoterápiás kezelés hatására a bőrtünet is szanálódik (9).

A LC bár gyermekkorban nem gyakori, a korai felismerés a túlélés kulcsa is lehet. Jelen esetismertetés célja, hogy felhívjuk a figyelmet arra, hogy jelentéktelennek tűnő, szinte alig észrevehető bőrtünet is lehet súlyos, életet veszélyeztető betegség első jele, és gondolni kell rá gyermekkorban is.

Köszönetnyilvánítás

A gyermek vérkenet vizsgálatát és haematológiai konzíliumát Dr. Zombori Marianna végezte. A patológiai minták leletezésében részt vettek továbbá Dr. Szállási Árpád, Dr. Jenei Alex, Dr. Timár Botond, Dr. Csomor Judit, valamint Dr. Mózes Réka.

IRODALOM

- Peña-Romero AG, Domínguez-Cherit J, Méndez-Flores S. [Leukemia cutis: clinical features of 27 mexican patients and a review of the literature]. *Gac Med Mex.* (2016) *152(5)*, 439–43.
- Kaddu S, Zenahlik P, Beham-Schmid C, Kerl H, Cerroni L. Specific cutaneous infiltrates in patients with myelogenous leukemia: a clinicopathologic study of 26 patients with assessment of diagnostic criteria. *J Am Acad Dermatol.* (1999) *40(6 Pt 1)*, 966–78. DOI: 10.1016/s0190-9622(99)70086-1
- COSTELLO MJ, CANIZARES O, MONTAGUE M, BUNC-KE CM. Cutaneous manifestations of myelogenous leukemia. *AMA Arch Derm.* (1955) *71(5)*, 605–14. DOI: 10.1001/archderm.1955.01540290045009
- Ugurel S, Röhm J, Ascierio PA, Flaherty KT, Grob JJ, Hauschild A, et al. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: the impact of novel therapies—update (2017) *Eur J Cancer.* (2017) *83*, 247–57. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.06.028
- Agis H, Weltermann A, Fonatsch C, Haas O, Mitterbauer G, Müllauer L, et al. A comparative study on demographic, hematological, and cytogenetic findings and prognosis in acute myeloid leukemia with and without leukemia cutis. *Ann Hematol.* (2002) *1(2)*, 90–5. DOI: DOI: 10.1007/s00277-001-0412-9
- Su WP. Clinical, histopathologic, and immunohistochemical correlations in leukemia cutis. *Semin Dermatol.* (1994) *13(3)*, 223–30.
- Zhang IH, Zane LT, Braun BS, Maize JJ, Zoger S, Loh ML. Congenital leukemia cutis with subsequent development of leukemia. *J Am Acad Dermatol.* (2006) *54(2)*, 22–7. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.04.038
- Wong TY, Suster S, Bouffard D, Flynn SD, Johnson RA, Barnhill RL, et al. Histologic spectrum of cutaneous involvement in patients with myelogenous leukemia including the neutrophilic dermatoses. *Int J Dermatol.* (1995) *34(5)*, 323–9. DOI: 10.1111/j.1365-4362.1995.tb03612.x
- Cho-Vega JH, Medeiros LJ, Prieto VG, Vega F. Leukemia Cutis. *Am J Clin Pathol.* (2008) *129(1)*, 130–42. DOI: 10.1309/WYAC-YWF6NGM3WBRT
- Watson KMT, Mufti G, Salisbury JR, du Vivier AWP, Creamer D. Spectrum of clinical presentation, treatment and prognosis in a series of eight patients with leukaemia cutis. *Clin Exp Dermatol.* (2006) *31(2)*, 218–21. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2005.02022.x
- Robak E, Jesionek-Kupnicka D, Robak T. Skin changes in hairy cell leukemia. *Ann Hematol.* (2021) *100(3)*, 615–25. DOI: 10.1007/s00277-020-04349-z
- Brayley J, Stanton LK, Jenner L, Paul SP. Recognition and management of leukaemia in children. *Br J Nurs.* (2019) *28(15)*, 985–92. DOI: 10.12968/bjon.2019.28.15.985
- Bispo JAB, Pinheiro PS, Kobetz EK. Epidemiology and Etiology of Leukemia and Lymphoma. *Cold Spring Harb Perspect Med.* (2020) *10(6)*. DOI: 10.1101/cshperspect.a034819
- Bologna, J., Schaffer, J. V., Cerroni, L.: *Dermatology* (Fourth Edition). Malignant haematopoietic infiltrates – Leukemia Cutis Elsevier (2018) 2153-2155
- Wagner G, Fenchel K, Back W, Schulz A, Sachse MM. Leukemia cutis – epidemiology, clinical presentation, and differential diagnoses. *J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft = J Ger Soc Dermatology JDDG.* (2012) *10(1)*, 27–36. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2011.07842.x

Érkezett: 2023.08.20.

Közlésre elfogadva: 2023.09.08.