

Specifikus és nem specifikus bőrtünetekkel jelentkező akut myelomonocyter leukaemia esetbemutatása

A case report of acute myelomonocytic leukaemia with specific and non-specific cutaneous manifestations

DÖMÖTÖR MARCELL DR.¹, CSÓSZ JUDIT DR.¹, KOC SIS LAJOS DR.²,
KRENÁCS LÁSZLÓ DR.³, OROJÁN IVÁN DR.¹

Bács-Kiskun Vármegyei Oktatókórház, Bőrgyógyászati Osztály¹, Bács-Kiskun Vármegyei Oktatókórház, Patológiai Osztály², Daganatpatológiai és Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium³

ÖSSZEFOGLALÁS

Az esetismertetés során 50 éves nőbeteg kerül bemutatásra, akinél először a lábszárakon, majd az alkarokon jelentkeztek különböző morfológiájú bőrtünetek, amelyek fokozatosan testszerte terjedtek. Cutan vasculitis iránydiagnózisával kezdtük meg kivizsgálását, de a szövettani vizsgálat leukaemiás sejtinfiltrátum jelenlétét igazolta a dermisben. A laboratóriumi vizsgálatai során leukocytosis, anaemia és thrombocytopaenia ábrázolódt, később pedig a Jamshidi biopszia igazolta az akut myelomonocyter leukaemia diagnózisát. A leukaemia cutis csak ritkán jelentkezik a haematológiai betegség diagnózisa felállítását megelőzően. A bemutatott beteg esetén egyszerre jelentkeztek, mind a leukaemia cutis specifikus és nem-specifikus bőrtünetei.

Kulcsszavak:

leukaemia cutis – myelomonocyter leukaemia – nem specifikus bőrtünetek – paraneoplasia

SUMMARY

The case report describes a 50-year-old female patient who first developed skin lesions on the legs and then on the forearms progressing over the whole body surface with different morphological characteristics. She was initially suspected with a diagnosis of cutaneous vasculitis, but histopathological examination confirmed the presence of leukemic cell infiltrates in the dermis. Laboratory tests showed leukocytosis, anaemia and thrombocytopaenia, and later Jamshidi biopsy confirmed the diagnosis of acute myelomonocytic leukaemia. Leukaemia cutis is rarely seen prior to the diagnosis of hematological disease, and in the present case report some non-specific and specific cutaneous features of the disease were depicted simultaneously.

Key words:

leukaemia cutis – myelomonocytic leukaemia – non-specific skin lesions – paraneoplasia

Az esetismertetés egy 50 éves nőbeteg akut myelomonocyter leukémiáját tárgyalja, melynek első manifesztációi cutan bőrtünetek formájában jelentkeztek. A kezdeti kivizsgálás során cutan vasculitis gyanúja merült fel, azonban a szövettani vizsgálat leukaemiás infiltráció jelenlétét igazolta a dermisben. A leukaemia cutis megjelenése hematológiai betegség előtt ritka, ami rámutat a multidiszciplináris megközelítés fontosságára.

Esetismertetés

Az esetismertetés során 50 éves nőbeteg kerül bemutatásra, akinél a felvételét megelőzően 2 héttel kezdődtek purpuriform, illetve papulosus bőrtünetei. Az anamnéziséből hypothyreosis emelendő ki, továbbá 2022-ben kiterjedt jobb oldali ACM területi stroke zajlott, bal oldali hemiparesis hátrahagyásával.

A bőrtüneteiben mutatkozó progresszió miatt jelentkezett Bőrgyógyászati ambulanciánkon. Elmondása szerint jelentkezését megelőzően 2 héttel kezdődtek bőrtünetei, először a lábszárakon, majd a törzsre terjedően részben konfluáló, palpábilis purpurák, helyenként 5-10 mm-es infiltrált, erythemás papulák, illetve az alkarokon néhány 2-3 cm-es, erythemás plakk formájában (1. a, b ábra). Láza, hidegrázása nem volt.

A klinikai kép, illetve az anamnesztikus adatok alapján vasculitis iránydiagnózisával góc és tumorkutatást indítottunk.

Hasi/kismencedei ultrahang, valamint 2 irányú mellkas RTG vizsgálat során kóros eltérés nem ábrázolódt. Laboratóriumi vizsgálataiban magas fehérvérsejtszám (32,63 G/L), monocytosis (61%), anaemia (Hgb.: 76g/L), kifejezett thrombocytopaenia (30 G/l), hypokalémia (3,2 mmol/l), emelkedett laktát-dehidrogenáz (766 U/l), anti-streptolizin (305 IU/l), C-reaktív protein szint (10,6 mg/l), mutatkozott. Qualitatív vér-

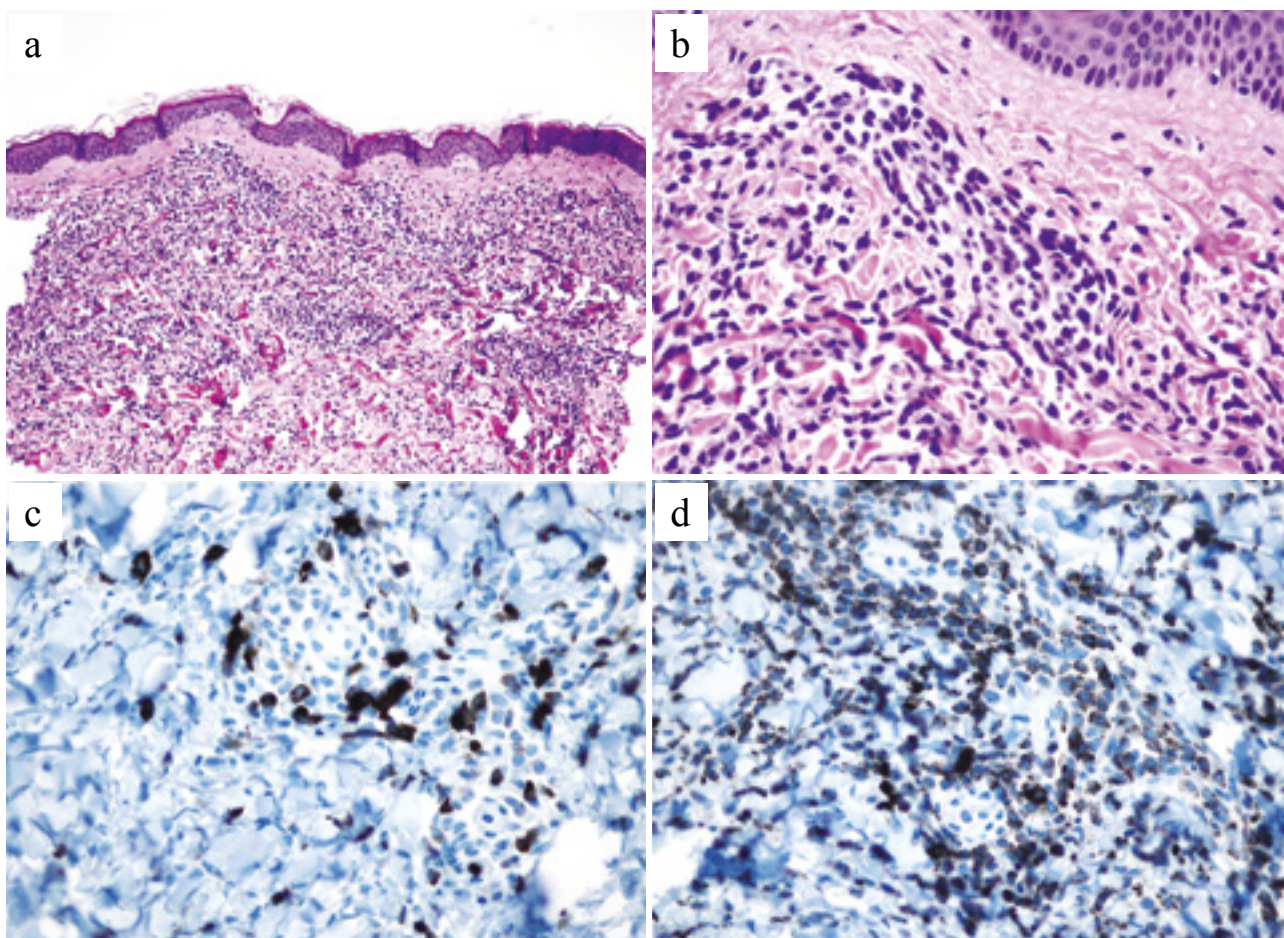


1. a, b ábra

Az alsó végtagokon jelentkező részben konfluáló palpábilis purpuriform bőrtünetek (a) és a felső végtagokon látható 2-4 mm nagyságú, infiltrált papulák (b)

képében 40% kis lymphocita és 20% atípusos lymphocita volt látható. A laboreltérései miatt sürgős haematológiai konzílium történt, ahol Jamshidi biopsziát, FLOW cytometria, FISH- és

molekuláris genetikai vizsgálatokat végeztek. A perifériás áramlási cytometria vizsgálat felvetette a monocytar leukaemia lehetőségét.



2. a, b, c, d ábra

A bőrinfiltrátum kórszövettani megjelenése a és b. Az irhában atípusos infiltrátum látható (a 100x, b 400x)
c: Az atípusos sejtek részleges mieloperoxidáz és d: diffúz CD68R pozitivitás mutatnak (mindkettő 400x)

A Jamshidi csontvelői biopszia igazolta a több mint 90%-ban jelen lévő kóros myeloid, többségében monocyta karaktert mutató sejt jelenlétét, melyek 30%-a nucleust is tartalmazó blast equivalentis sejt, promonocyta volt. A vizsgálat néhány CD14 pozitívítást mutató atípusos eosinophil myelocyta és egy-egy atípusos megakaryocyta jelenlétét igazolta, jelentős sejtosztódás mellett. FISH vizsgálattal a terápia szempontjából jelentős mutáció nem volt kimutatható.

A bőr szövettani vizsgálata során az irha felső kétharmadát érintő, dominálón a felszínesebb rétegekben jelentkező atípusos infiltrátum volt látható. A laesionális sejtek többsége indentált, némileg lobulált magvú sejt, CD68+, CD 14+, MPO 10%+, CD34-, CD117- fenotípussal. Továbbá, NPM1 pozitívítást volt látható a laesionális sejtek cytoplazmájában, amely az NPM1c mutáció jelenlétét igazolta. A szövettani vizsgálat igazolta az akut myelomonocyter leukémiához társuló bőr infiltrátumot, ami alapján leukaemia cutis diagnózisa került felállításra (2. a, b, c, d ábra).

Fül-orr-gégészeti szakvizsgálat során tonsillitis került leírásra, amely miatt amoxicillin/klavulánsav terápia indult párhuzamosan.

További kivizsgálás és kezelés céljából SZTE Belgyógyászati Klinika, Haematológiai osztályára került áthelyezésre, ahol azacitidin és venetoclax terápiát indítottak, etoposiddal, majd midostaurinnal kiegészítve. A terápia hatására bőrtünetei szanálódtak, új bőrtünet nem jelentkezett. Hospitalizációja során 10 E szűrt, irradiált vörösvértest készítményt és 12 E szűrt, irradiált thrombocyta koncentrátumot kapott szövődmenymentesen. 4 ciklus azacitidin, venetoclax kezelést követően vérképe stabilizálódott, kontroll Jamshidi csontvelői biopszia során enyhe micronormoblastos jellegű erythroetikus hyperplasia és enyhe myelopoieticus hypoplasia került leírásra, residuális betegség immunmorfológiailag már nem volt kimutatható.

Megbeszélés

A leukaemia cutis (LC) malignus hemopoetikus sejtek disszeminációja és proliferációja az epidermisben, dermisben vagy a subcutisban, amely egy ritka, de jól ismert megjelenési formája az extramedulláris leukaemiáknak. A leukaemia cutis leírásra került akut myeloid, myelomonocyter, lymphoid leukémiák, krónikus myeloproliferatív betegségek, myelodisplasiás szindrómák és krónikus lymphoproliferatív kórképek esetén is. Továbbá, ritka esetekben kialakulhat véképeltérés és csontvelői infiltráció nélkül is (aleukémia cutis) (1–4).

Az akut myeloid leukaemia esetén az LC előfordulása 10-15%, de csak ritkán, 5-7%-ban jelentkezik a haematológiai diagnózis felállítása előtt, továbbá gyakrabban fordul elő a monocyta differenciációt mutató altípusok esetében (5–8).

A leukaemia cutis bőrtünetei széles skálán mozognak. Megkülönböztethetünk a kórképre specifikus és az elégtelen hematopoesis miatt kialakuló nem specifikus (leukemid) bőrtüneteket. Nem specifikus tünetek a thrombocytopeniás purpurák, az elégtelen granulocytogenesis miatt kialakuló oppurtunista infekciók, mint például a furunculosis és a generalizált herpes zoster. Ezentúl kialakulhat paraneoplastikus jelenséggént pyoderma gangrenosum

vagy Sweet szindróma is. A nem specifikus bőrtünetek az esetek 30-40%-ban jelentkeznek (9).

A kóros sejt infiltráció következtében kialakulhatnak soliter vagy multiplex laesiók a bőrben, leggyakrabban a lábszárakon, a karokon, infiltrálhatják a mellkas bőrét, az arcot és a hajas fejbőrt is, de ritkán jelentkezhetnek a palmpantaris régiókban vagy az orális mucosán. Megjelenésük tekintetében lehetnek nodusok, papulák, plakkok, melyek lilás-szürkések, barnás-vörösek vagy haemorrhagiák. Ritkán ulcusok, bullák képében is megjelenhetnek, illetve akár erythrodermiáig is progrediálhat a kórkép. Az orális mucosán ulcusok, nodulusok jelentkezhetnek (5,7,8).

A leukaemia cutis diagnosztikája az infiltratív bőrfolyamat szövettani vizsgálatán, a tumorsejtek cytogenetikai jellemzőin és immunfenotipizálásán alapul, melyet megerősíthet a csontvelő szövettani vizsgálata, illetve a flow cytometria, fluorescence in situ hibridizáció (FISH), molekuláris vizsgálat (8,10).

A leukaemiás sejtinfiltrátum diffúzan involválhatja a dermist és a subcutist, megkímélve a papilláris dermist. Gyakori a perivascularis és adnexális infiltráció. A neoplastikus sejtömeget alkotják monocyta vagy monoblast karakterisztikájú myeloblastok (2).

A változatos klinikai kép differenciáldiagnosztikai nehézségeket jelenthet számos esetben, a purpuriform bőrtünetek jelentkezése, kifejezetten az alsó végtagon felvetheti a vasculitis lehetőségét, míg az alsó végtagon jelentkező erythemas nodusok erythema nodosumhoz hasonlíthatnak, de kialakulhatnak az infiltráció mértékétől függően erythema exudativum multiforme vagy panniculitis jellegű laesiók is (7,11,12). A nodularis laesiók kifejezett exanthema szerű progressziója felvetheti az adverz gyógyszerreakciók klinikai gyanúját is, továbbá a maculopapulosus bőrtünetek esetén szóba jöhetnek virális exanthémák, gyógyszerreakciók és a syphilis is (8,13). Az ujjakon kialakuló bullosus tünetek esetén dyshidrotikus ekzémát, a törzsön jelentkező hólyagok autoimmun hólyagos bőrbetegségeket utánozhatja (14,15). A leukaemia cutis következtében, az alsó végtagon kialakuló ulcusok szokatlan lokalizációkban jelentkezhetnek, esetleg perilaesionális umbilikált nodusokkal (7,16,17).

Összefoglalás

Az általunk közölt eset jellegzetessége, hogy a bőrtünetek megelőzték a haematológiai kórkép diagnózisát. A leukaemia cutis klinikai megjelenése széles skálán mozoghat és nem specifikus az alapbetegségre, továbbá nem utal a betegség fulmináns lefolyására sem. Kezelés tekintetében elsődleges az alapbetegség kezelése, amely mellett a legtöbb esetben a bőrtünetek regrediálnak és nem igényelnek további kezelést. A primeren bőrtünetekkel jelentkező eseteknél kiemelendő a bőrgyógyász szerepe a kórkép felismerésében, továbbá az interdiszciplináris, haematológiai és bőrgyógyászati együttműködés nélkülözhetetlen ezen páciensek kezelése során (2,6,7).

Köszönetnyilvánítás:

Köszönetemet szeretnék kifejezni a Török László professzor úrnak az értékes szakmai segítségért és iránymutatásért, amely nélkül ez a cikk nem lehetne ilyen teljes és informatív.

IRODALOM

1. Török L. és mtsai.: Monocytás aleukemiás leukemia cutis. *Orv Hetil.* (1998) 139, 1585-1587.
2. Osmola M, Gierej B, Klosowicz A, és mtsai.: Leukaemia cutis for clinicians, a literature review. *Postepy Dermatol Alergol.* (2021) 38(3), 359-365. doi:10.5114/ada.2021.107923
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, és mtsai.: The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* (2016) 127(20) 2375-2390 doi:10.1182/blood-2016-01-643569
4. Solti A, Fodor A, Nemesánszky Z és mtsai.: Leukemia cutis egy eset kapcsán. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle.* (2023) 99(5), 375-379.
5. Kang YS, Kim HS, Park HJ, és mtsai.: Clinical Characteristics of 75 Patients with Leukemia Cutis. *J Korean Med Sci.* (2013) 28(4), 614-619. doi:10.3346/jkms.2013.28.4.614
6. Agis H, Weltermann A, Fonatsch C, és mtsai.: A comparative study on demographic, hematological, and cytogenetic findings and prognosis in acute myeloid leukemia with and without leukemia cutis. *Ann Hematol.* (2002) 81(2), 90-95. doi:10.1007/s00277-001-0412-9
7. Wagner G, Fenchel K, Back W, Schulz A, és mtsai.: Leukemia cutis – epidemiology, clinical presentation, and differential diagnoses. *J Deutsche Derma Gesell.* (2012) 10(1), 27-36. doi:10.1111/j.1610-0387.2011.07842.x
8. Cho-Vega JH, Medeiros LJ, Prieto VG, és mtsai.: Leukemia Cutis. *Am J Clin Pathol.* (2008) 129(1), 130-142. doi:10.1309/WYACYWF6NGM3WBRT
9. Grunwald MR, McDonnell MH, Induru R, és mtsai.: Cutaneous manifestations in leukemia patients. *Semin Oncol.* (2016) 43(3), 359-365. doi:10.1053/j.seminoncol.2016.02.020
10. Tuthill RJ. Weedon's Skin Pathology. *The American Journal of Surgical Pathology.* (2011) 35(1), 159. doi:10.1097/PAS.0b013e3181fe02d7
11. Paydaş S, Zorludemir S.: Leukaemia cutis and leukaemic vasculitis. *Br J Dermatol.* (2000) 143(4), 773-779. doi:10.1046/j.1365-2133.2000.03774.x
12. La Spina M, Russo G.: Presentation of Childhood Acute Myeloid Leukemia With Erythema Nodosum. *JCO.* (2007) 25(25), 4011-4012. doi:10.1200/JCO.2007.12.0022
13. Horlick HP, Silvers DN, Knobler EH, és mtsai.: Acute myelomonocytic leukemia presenting as a benign-appearing cutaneous eruption. *Arch Dermatol.* (1990) 126(5), 653-656.
14. Jeong KH, Lew BL, Sim WY.: Generalized leukaemia cutis from a small cell variant of T-cell prolymphocytic leukaemia presenting with exfoliative dermatitis. *Acta Derm Venereol.* (2009) 89(5), 509-512. doi:10.2340/00015555-0672
15. Seckin D, Senol A, Gurbuz O, és mtsai.: Leukemic vasculitis: an unusual manifestation of leukemia cutis. *J Am Acad Dermatol.* (2009) 61(3), 519-521. doi:10.1016/j.jaad.2008.11.888
16. Varga József Dr., Varga Erika Dr., Bata-Csörgő Zsuzsanna Dr. és mtsai.: Leukaemia cutis. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle.* (2010) 87, 15-20.
17. Ray A, Agrawal I, Patnayak R, és mtsai.: Leukemia Cutis Presenting as Non-healing Ulcers with Marginal Umbilicated Nodules. *Indian Journal of Dermatopathology and Diagnostic Dermatology.* (2021) 8(1), 27. doi:10.4103/ijdpdd.ijdpdd_108_20

Érkezett: 2024.08.06.

Közlésre elfogadva: 2024.09.01.