

# Dermatologická symptomatológia aleukemickej formy akútnej lymfoblastovej leukémie ako prvá manifestácia ochorenia

Vorčáková, K.<sup>1</sup>, Pěč, J.<sup>1</sup>, Pěčová, K. jr.<sup>1</sup>, Plank, L.<sup>2</sup>, Martinásková, K.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dermatovenerologická klinika Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

<sup>2</sup>Ústav patologickej anatómie Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

<sup>3</sup>Dermatovenerologické oddelenie Fakultnej nemocnice A. Reimana v Prešove

korešpondencia: karolina.vorcakova@gmail.com

## Súhrn

Postihnutie kože môže byť prvým prejavom hematologickej malignity u detí. Autori prezentujú raritný prípad aleukemickej formy akútnej lymfoblastovej leukémie u 14-ročného chlapca, kde sa prvé prejavy ochorenia v podobe solitárnych erytémových nebolestivých makúl vytvorili na horných končatinách asi za 14 dní v mieste podania vakcíny proti kliešťovej encefalitíde. Histologicky bol stav klasifikovaný ako pannikulitída. Ochorenie v priebehu nasledujúcich štyroch mesiacov rýchlo progredovalo v podobe nodozít červenofialovej farby splývajúcich do súvislejších plôch tváre, krku, hrudníka, chrbta, brucha, horných aj dolných končatín. Pacient bol afebrilný, nealterovaný. Napriek referenčným hodnotám elektroforézy bielkovín aj imuno elektroforézy, krvného obrazu diferenciálu bez prítomnosti lymfoblastových elementov, negatívnych parametrov pečenej aj obličkových funkcií, boli opakovane bioptizované lézie kože brucha a lymfatickej supraklavikulárnej uzliny s potvrdením difúznej masívnej lymfoblastovej infiltrácie uvedených tkanív exprimujúcich pozitívitu CD10, TdT a negatívitu CD20. Trepanobiopsia kostnej drene potvrdila 75%-nú infiltráciu bunkami typu akútnej lymfoblastovej leukémie. Následne bol pacient okamžite odoslaný do centra detskej onkológie na zahájenie adekvátnej liečby. V tomto čase už mal pacient subfebrilie do 37,4 °C s dvojnásobne zvýšenou hodnotou beta-2- mikroglobulínu nad referenčné hodnoty.

Kožné lézie rôznych typov leukémie sa môžu vyskytnúť v mieste traumy alebo injekčnej aplikácie. Pre ich diagnostiku je potrebné vzorky z lezionálnej kože odberať v adekvátnej kvantite tkaniva. Potrebná je aj biopsia lymfatických uzlín a predovšetkým trepanobiopsia kostnej drene. Z biochemických parametrov je potrebné vyšetriť krvný obraz diferenciál vrátane náteru, pečenej a obličkových enzýmy a funkcie, kyselinu močovú, elektroforézu bielkovín a imuno elektroforézu, ako aj vyšetrenie cirkulujúcich nádorových buniek prietokovou cytometriou.

**Kľúčové slová:** aleukemická forma, akútna lymfoblastová leukémia, prvé klinické prejavy – infiltrácie kože

## Abstract

The lesions of the skin can be the first manifestation of hematologic malignancy in children. The authors present a rare case of an aleukaemic form of acute lymphoblastic leukaemia in 14-years old boy, when the first lesions of the disease appeared on the upper arms as solitary erythematous macules in the site of vaccination against tick viral encephalitis, histologically classified as panniculitis. The disease fast developed in the next four months as confluent purple-red nodosities on the face, neck, chest, back, abdomen, upper and lower extremities. The patient was afebrile, non-altered. Although serum protein electrophoresis and immunoelectrophoresis were within normal range, blood cells count didn't include any lymphoblastic elements. Renal and liver functions tests were also negative. There were repeatedly performed biopsies of lesional skin and supraclavicular lymph node, that showed massive diffuse CD10, Tdt positive and CD20 negative lymphoblastic infiltration. Bone marrow trepanobiopsy showed 75% infiltration with acute lymphoblastic leukemia cells. There were, subfebrile status 37,4 °C and positive beta-2 microglobulin, the followed therapy on the children oncology department.

The skin lesions of different leukemic origin can appear at the site of trauma or previous application of the injection. It is important to take the skin biopsies in aduquate tissue amount. Also the biopsy of the lymph nodes, bone marrow aspiration, blood cells count, liver and renal functions tests, serum electrophoresis and immunoelectrophoresis and the detection of tumor cells by the method of the flow cytometry must be done.

**Key words:** aleukaemic form, acute lymphoblastic leukaemia, first clinical symptomatology –cutaneous involvement

Postihnutie kože môže byť prvým prejavom hematologickej malignity u detí [1]. Frekvencia výskytu leukemických infiltrátov kože je variabilná, závisí od typu leukémie [2]. Napriek tomu, že akútna lymfocytová leukémia je najčastejšia z týchto ochorení, primárne lézie kože sa pozorujú iba v 0,5 – 1% chorých detí [3]. Infiltráty kože prekursorom nezrelých T- a B- buniek nie sú časté, obyčajne sú sekundárnymi infiltrátmi leukemických foriem T- alebo B-lymfoblastových lymfómov. Sekundárne postihnutie kože, najčastejšie B- bunkovými formami, sa pozoruje asi v 20% prípadov, najčastejšie u detí [4]. Aleukemická leukémia kože je extrémne zriedkavým klinickým prejavom rozvíjajúcej sa leukémie, obyčajne monocytovej línie [5]. Na základe literárnych údajov incidencia výskytu dermatologickej symptomatológie aleukemickej formy akútnej lymfoblastovej leukémie (ALL) u detí, tak ako to prezentujeme u nášho pacienta, je extrémne zriedkavá.

### Kazuistika

V termíne do dvoch týždňov po očkovaní proti kliešťovej encefalitíde vakcínou FSME–IMMUN 0,5 ml sa u 14-ročného chlapca postupne na horných končatinách vytvorili solitárne makuly živočervenej farby v počte 4, veľkosti do 2 cm, s vyvýšeným okrajom a preliačeným vyblednutým centrom, nebolestivé, neostro ohraničené. Uvedené lézie v priebehu

nasledujúcich dvoch mesiacoch postupne pribúdali okrem horných končatín aj na dolných končatinách a ojedinele aj na bruchu. Klinicky sa menili na živočervené až modrofialové makuly až nodulárne infiltrované ložiská veľkosti do 4 cm v priemere. Stav bol afebrilný, pacient sa cítil v dobrej fyzickej kondícii. Na základe biopsie uvedených lézií bolo ochorenie histologicky klasifikované ako septálna pannikulitída a vaskulitída malých ciev dermis. Biochemický profil – sedimentácia erytrocytov, krvný obraz diferenciál vrátane krvného náteru farbené podľa Giemsa, pečenevé enzýmy, pankreatická amyláza, obličkové funkcie, kreatinín, urea, kyselina močová, glykémia, beta-2-mikroglobulín v sére, imunoglobulíny – IgG, IgA, IgM, celkové IgE, ako aj cirkulujúce imunokomplexy boli v rámci referenčných hodnôt. Iba hodnoty laktát dehydrogenázy (LD) boli zvýšené oproti hodnotám nameraných o dva mesiace neskôr, ktoré sa paradoxne s odstupom času normalizovali (Tabuľka č. 1). Röntgenové vyšetrenie hrudníka a sonografia pečene, sleziny, axilárnych, supraklavikulárnych a inguinálnych lymfatických uzlín nepotvrdili nijakých patologických nález. Lymfadenitída sonograficky hodnotená ako reaktívna bola diagnostikovaná na krku obojstranne, s lymfatickými uzlinami veľkosti do 5 mm. Kultivačne bol zo steru z tonzíl izolovaný masívne beta-hemolytický streptokok (anginosus). Nasledovala 21-dňová liečba penicilínom v dávke 2,4 MIU.

Tabuľka č. 1

Parameter-referenčné hodnoty	28. august 2008	28. október 2008
IgG (8,0-18,0 g/l)	9,66	8,4
IgM (0,6-2,5 g/l)	2,08	2,211
IgA (0,9-4,5 g/l)	1,43	1,098
2 mikroglob (1,16-2,5 mg/l)	2,5	4,26
LD (1,83-4,92 ukat/l)	6,25	2,35., 3,64
CRP (-5,0 mg/l)	1,7	5,4
Kreatinín (-62 umol/l)	62	61
Leukocyty (3,9-10,0 10 <sup>9</sup> /l)	7,07	9,34
Erytrocyty (4,5-6,0 10 <sup>12</sup> /l)	5,46	5,10
HMT (0,39-0,54)	0,45	0,43
Hemoglobín (140-179 g/l)	155	149
Trombocyty (140-400 10 <sup>9</sup> /l)	209	236
Lymfocyty (25,0-46,0 %)	25,3	44,3
Lymfoblasty (%)	Negat	Negat
Monocyty (2,0-10,0 %)	6,5	3,0
Eozinofily (1-5,0 %)	0,7	0,2
Bazofily (0,0-1,0 %)	0,9	1,1
Lymfadenopatia	do 5 mm	do 20 mm

V priebehu nasledujúcich dvoch mesiacov došlo ku ďalšej progresii ochorenia, pričom kožné lézie zmenili svoj charakter stále za dobrej fyzickej kondície pacienta a afebrilného stavu. Pacient bol na naše pracovisko prijatý s mnohopočetnými, nebolestivými diseminovanými nodozitami, neostro ohraničenými až splyvajúcimi do infiltrovaných plôch červenofialovej farby. Ložiská tváre, krku, hrudníka, chrbta, brucha, horných aj dolných končatín rýchlo pribúdali (Obr. 1, 2, 3). V tomto čase bola mierne zvýšená sedimentácia erytrocytov -14/hod., avšak parametre krvného obrazu boli až na eozinopéniu v medziach referenčných hodnôt (Tabuľka č.1). Prietoková cytometria periférnej krvi zobrazovala zvýšený počet T-lymfocytov, prirodzených zabíjačov (NK) buniek a pomocných T-lymfocytov so znakmi aktivácie CD8 – 25%, CD4 – 43%, CD4/CD8 – 1,72; CD19 – 10%, CD3 – 70%, NK – 19%. Počet B-lymfocytov bol v medziach referenčných hodnôt, rovnako ako aj stanovenie imunoglobulínov, pANCA, cANCA, a antinukleárne protilátky (ANA; metódou nepriamej imunofluorescencie). Sérové hodnoty proinflamačných cytokínov vyšetrené prietokovou cytometriou boli zvýšené pri interferóne (INF) gama 38,5 pg/ml (norma 3,4 – 22,7 pg/ml), interleukínu – IL-2; – 28,2 pg/ml (norma 1,0 – 9,9 pg/ml) a IL-10; – 63,1 pg/ml (norma 1,0 – 14,3 pg/ml). Cytokíny ako tumor nekrotizujúci faktor (TNF) alfa boli v medziach referenčných hodnôt – 10,7 pg/ml (norma 1,2 – 14,7 pg/ml), rovnako ako IL-5 a IL-4.



**Obr. 1** • Nádorová infiltrácia typu erythema nodosum tváre



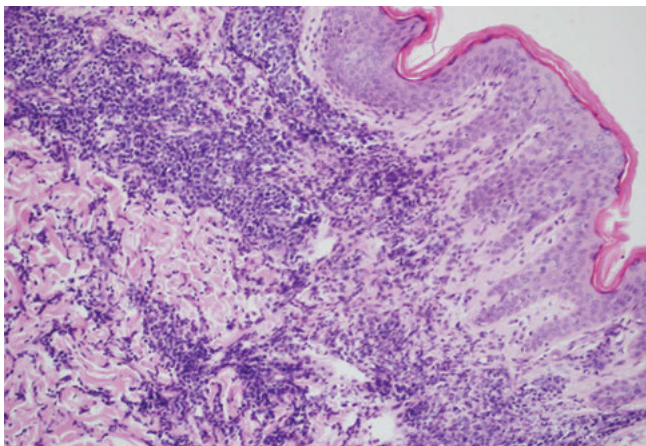
**Obr. 2** • Mnohopočetné lézie nádorovej infiltrácie horných končatín imitujúce erythema nodosum



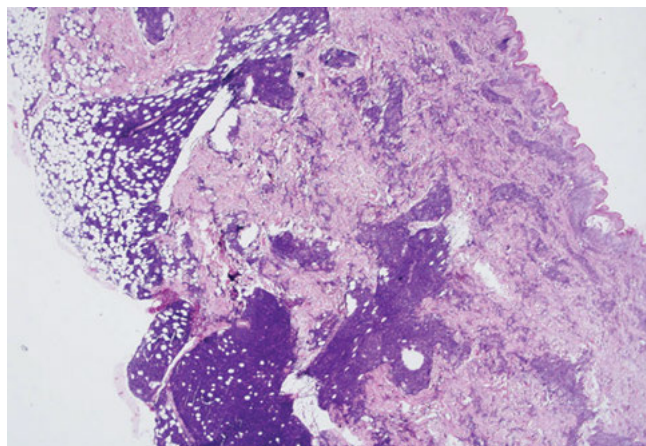
**Obr. 3** • Identický obraz s mnohopočetnými nádorovými infiltrátmi akútnej lymfoblastovej leukémie kože dolných končatín

Ostatné biochemické parametre ako glykémia, všetky hepatálne enzýmy vrátane LD, bilirubín celkový aj konjugovaný, pankreatické amylázy, urea, aj hodnoty reumatoidného faktora a antistreptolýzínu 0 (ASL0), boli v rámci referenčných hodnôt, a to aj napriek opakovanej kultivačnej izolácii beta-haemolytického streptokoka (anginosus) zo steru z tonzíl. Hranične zvýšené boli hodnoty kreatinínu a kyseliny močovej 343 umol/l (norma 140 – 340). Klírens endogénneho kreatinínu bol v rámci referenčných hodnôt. Významne zvýšené boli hodnoty beta-2-mikroglobulínu v sére, hranične zvýšený C reaktívny proteín (CRP), (Tabuľka č. 1), hodnoty alfa-1-antiprypsínu boli v medziach referenčných hodnôt.

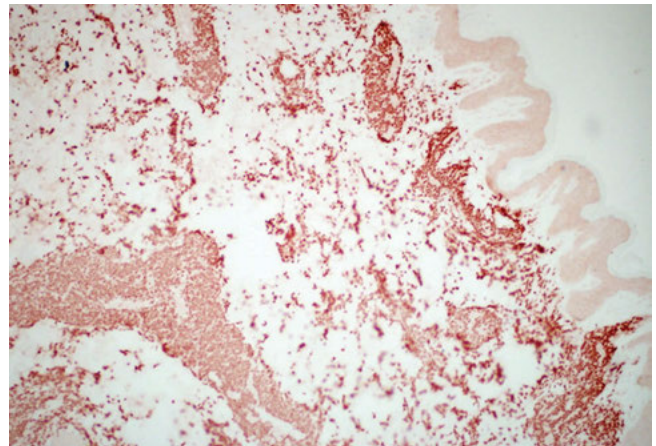
Z virologických vyšetrení bol metodikou PCR pozitívny Epstein-Barrovej vírus (EBV - 355 kópii/ml) a negatívny cytomegalovírus. Metodikou ELISA a následne aj Westernblott bola diagnostikovaná hraničná pozitivita *Borrelia burgdorferi* IgM 32 RU/ml (norma do 22 RU/ml) a negativita IgG menej ako 2 RU/ml. Pečeň, slezina, obličky, vyšetrené sonograficky, boli veku primeranej veľkosti, bez chorobných zmien, rovnako ako aj RTG pľúc. Paraaortálne a retroperitoneálne lymfatické uzliny boli sonograficky nediferencovateľné. Sonograficky zväčšené s obrazom malígnej infiltrácie boli lymfatické uzliny krku obojstranne veľkosti do 20 mm, supraklavikulárnej oblasti veľkosti do 15 mm, axil veľkosti do 17 mm, ako aj inguinálnej oblasti obojstranne veľkosti do 17 mm. Na základe uvedených vyšetrení boli biopsizované lézie kože brucha, supraklavikulárnej lymfatickej uzliny, ako aj trepanobiopsia kostnej drene. Biopsia lézií kože brucha: nádorové bunky exprimujú výraznú pozitivitu TdT, nádor patrí do spektra lymfoblastóm/akútna lymfoblastová leukémia (LB/ALL) B - radu (Obr. 4, 5, 6). Infiltrácia lymfatickej uzliny (supraklavikulárna) nádorom zo spektra lymfoblastóm/ALL B-radu, infiltrácia sa fokálne šíri transkapsulárne aj do okolitého spojiva (Obr. 7). Trepanobiopsia kostnej drene – kostná dreň je 75% infiltrovaná nádorovými bunkami zo spektra B-ALL.



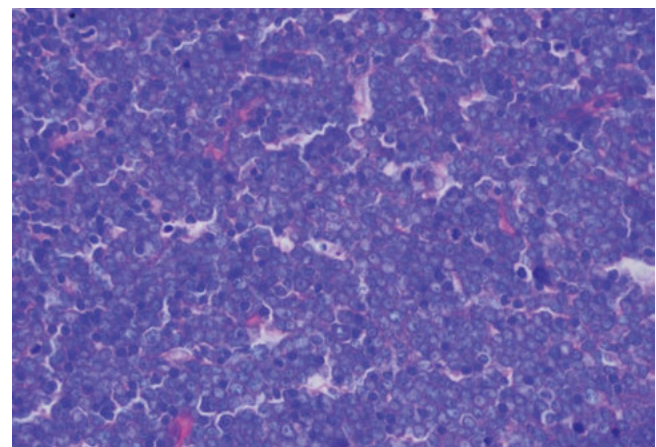
**Obr. 4** • Mohutný infiltrát horného a stredného kória bunkami akútnej lymfoblastovej leukémie (farbenie hematoxilín@eozín, zväčšenie 20-násobné)



**Obr. 5** • Mohutný infiltrát hlbokého kória a podkožného tukového tkaniva bunkami akútnej lymfoblastovej leukémie (farbenie hematoxilín@eozín, zväčšenie 20-násobné)



**Obr. 6** • TdT pozitivita nádorových buniek akútnej lymfoblastovej leukémie (zväčšenie 20-násobné)



**Obr. 7** • Mohutná infiltrácia lymfatickej uzliny bunkami akútnej lymfoblastovej leukémie (farbenie Giemsa@Romanovski, zväčšenie 20-násobné)

#### Diskusia

Kožnú symptomatológiu ochorenia predchádza nechutenstvo, bolesti, letargia, teploty, anémia, periférna lymfadenopatia, hepatosplenomegália, infiltrácia kostí a kože, predovšetkým hlavy a krku [6]. Hoci sú kožné lézie u rôznych typov leukémie viac-menej podobné, môžu mať svoj charakteristický vzhľad a distribúciu. Môžu vzniknúť v mieste trauma, ale aj podania injekcie. Pierini et García-Diaz [3] dermatologickú symptomatológiu akútnych foriem leukémii v podstate delia do šiestich skupín:

1. kožné lézie rezultujúce z leukemických infiltrátov kože a podkožia, najčastejšie postihujúce hlavu, krk, končatiny, klinicky variabilné od purpurických až po noduly modrej farby;
2. nešpecifické lézie kože typu ichthyosis, hyperpigmentácií, palmoplantárnych hyperkeratóz, ťažké exematózne erupcie, erythema exudativum, Sweetov syndróm, hypereozinofilný syndróm, pyoderma gangrenosum a pod.;
3. leukemidy ako imunologické alebo toxické reakcie na nádorové antigény;

4. oportunné infekcie ako prejav imunosupresie;
5. kožné lézie vznikajúce na základe poškodenia funkcie kostnej drene – purpura, petechie, ecchymózy, blueberry muffin a pod.;
6. kožné prejavy ako následok liečby – chemoterapia, rádioterapia.

Z uvedených šiestich skupín dermatologických prejavov vznikajúcich vo vzťahu k akútnej leukémii iba v prípade leukemických infiltrátov kože je možné z bioptických vzoriek lezionálnej kože diagnostikovať primárne ochorenie. Všetky ostatné prejavy sú nešpecifické, treba však aj pri nich myslieť na lymfoproliferatívne ochorenie a ďalšími cieľenými vyšetreniami bezpodmienečne pátrať po mieste primárnej lokalizácie zhubného procesu. V prípade prezentovaného prípadu prvá klinická manifestácia ochorenia bola typu erythema nodosum, anamnesticky nadväzovala na vakcináciu proti kliešťovej encefalitíde, pričom prvé prejavy ochorenia boli situované približne na miesto injekčného podania vakcíny. Diagnostika ochorenia teda vychádza z podrobnej anamnézy a vyšetrení zameraných na kožný nález, nález lymfadenopatie lymfatických uzlín krku, supraklavikárnej, axilárnej aj inguinálnej oblasti, nálezu na tonzilách, a hepatosplenomegálie vyšetreniami ako RTG hrudníka, ultrasonografia, počítačová tomografia, magnetická rezonancia pečene, sleziny. Biopsie kože je potrebné odobrať v adekvátnom množstve, pričom časť tkaniva má byť vložená do formalínu a časť má byť zmrazená v tekutom dusíku. V prípade lymfadenopatie je potrebná biopsia lymfatických uzlín. Nakoľko takmer všetky B-bunky a tiež ich prekurzory, ako aj nádorové bunky z nich pochádzajúce sú pôvodu z kostnej drene, trepanobiopsia kostnej drene je bezpodmienečne nutná [6]. Z laboratórných parametrov je potrebné vyšetriť

krvný obraz diferenciál, ale aj náter, hepatálne enzýmy a renálne funkcie, laktátdehydrogenázu, kyselinu močovú. V prípade leukemickej varianty aj vyšetrenie cirkulujúcich nádorových buniek pomocou prietokovej cytometrie. Vysoké hodnoty laktát dehydrogenázy, pokročilý vek a postihnutie centrálného nervového systému sú zlými prognostickými ukazovateľmi ochorenia [6].

V prípade B-bunkových lymfómov je potrebná aj elektroforéza a imuno elektroforéza bielkovín. Histologicky rozsiahle, plošné infiltráty kože tvoria monomorfné lymfoblasty CD10 (B-bunkové prekurzory), cytoplazmové CD79a (časť povrchový imunoglobulín signalizujúci komplex), TdT (terminálna deoxynukleotidová transferáza) pozitívne a CD20 negatívne [4].

Dermatologická symptomatológia prezentovaného prípadu aleukemickej formy akútnej lymfoblastovej leukémie vo svojich začiatkoch imponovala ako erythema nodosum alebo iná forma pannikulitídy, čo potvrdila aj histológia. V tejto fáze vývoja ochorenia absentovala akákoľvek celková symptomatológia v zmysle alterácie organizmu. Napriek progresii kožného nálezu a jeho diseminácie prakticky na kožu celého tela, bol stav afebrilný a pacient sa tešil celkovo dobrému stavu. Referenčné hodnoty krvného obrazu diferenciálu, vrátane vyhodnotenia krvého náteru, elektroforézy a imuno elektroforézy bielkovín neindikovali trepanobiopsiu kostnej drene. Po stanovení diagnózy aleukemickej formy akútnej lymfoblastovej leukémie na základe histológie biopsií kože, lymfatickej uzliny supraklavikulárnej oblasti a trepanobiopsie kostnej drene bol chlapec okamžite odoslaný do centra detskej onkológie na chemoterapiu. V tejto fáze vývoja ochorenia bol v dopoludňajších hodinách už stav subfebrilný s teplotami do 37,4 °C.

## Literatúra

1. Ganick, D.J.: Skin changes associated with hematologic and oncologic diseases in children. *NY State J Med* 1992; 92: s. 256 – 261.
2. Bay, A., Oner, A.F., Tuncer, O., Atas, B., Yuac, S., Erol, M.: Acute lymphoblastic leukemia presenting with cutaneous involvement. *Eur J Gen Med* 2004; 1(2): s. 46 – 47.
3. Pierini, A.M., Garcia-Diaz, R.: Skin malignancies. 969 – 993. In: Harper J, Oranje A, Prose N. *Textbook of Pediatric Dermatology*. 2-nd. ed, Blackwell Massachusetts-Oxford-Victoria, 2006; s. 2251.
4. Kempf, W., Burg, G.: Cutaneous lymphomas. 1478-1502. In: Burgdorf WHC, Plewig, G., Wolff, H.H., Landthaler, M.: *Braun-Falco's Dermatology*. 3-rd. ed, Springer Heidelberg, 2009; s. 1712.
5. Martinez-Poventud, G., Radera, J., Perez, S., Fernandez, A., Pacheco, E., Acaba, L., Lopez-Enriquez, A., Roman-Díaz, Á., Castro-Montalvo, J., Vélez-García, E.: Aleukaemic leukaemia cutis preceding acute monocytic leukemia: a case report. *PRHSJ* 2008; 27: s. 256 – 258.
6. Armitage, J.O., Cavalli, F., Longo, D.L.: Lymphoblastic leukaemia/lymphoma. 105-117. In: Armitage, J.O., Cavalli, F., Longo, D.L.: *Text Atlas of Lymphomas*. Martin Dunitz, London 1999; s. 207.