

Zriedkavá leukemická infiltrácia kože pri blastickom myelodysplastickom syndróme s fibrózou, kazuistika

Rare Leukemic Skin Infiltration in Blastic Myelodysplastic Syndrome with Fibrosis, Casuistics

Péčová, K., jr.¹, Pavlenková, M.¹, Sokol, J.², Pizurová, R.², Szépe, P.³, Plank, L.³, Adamicová, K.³

¹Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

²Klinika hematológie a transfúziológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

³Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia:klauadiapec@gmail.com

Súhrn

Autori prezentujú zriedkavý prípad myelodysplastického syndrómu s refraktérnou anémiou s hojnosťou blastov so znakmi transformácie. Myelodysplastický syndróm bol verifikovaný histologicky 46XX, del(11)(q21) der (15)(q12;p11) (16)48, XX IPSS 2 /6/2013/ u pacientky po operácii adenokarcinómu hrubého čreva. Na stehnách obojstranne sa vytvorili nodulárne lézie s girlandovými okrajmi pôvodne klasifikované ako *granuloma anulare*. Pri prvej biopsii kože a podkožia stehna bolo vyslovené podozrenie na tuberkulózu alebo sarkoidózu kože s pozitívnym Quantiferonovým testom. Po antituberkulózne liečbe nález kože výrazne regredoval aby po asi dvoch mesiacoch opakovane progredoval. Bolo vyslovené tiež podozrenie na paraneoplastický syndróm. Až štvrtá biopsia v poradí potvrdila nález zodpovedajúci leukemickej infiltrácii kože pri blastickom myelodysplastickom syndróme s fibrózou (RAEB-F).

Kľúčové slová: blastický myelodysplastický syndróm s fibrózou (RAEB-F, sec. WHO), adenokarcinóm hrubého čreva, leukemická infiltrácia kože

Abstract

The authors present a case of myelodysplastic syndrome with refractory anemia with abundance of blasts having marks of transformation. Myelodysplastic syndrome was verified histologically 46XX, del(11)(q21) der (15)(q12;p11) (16)48, XX IPSS 2 /6/2013/ in a woman patient after the operation of colon adenocarcinoma. The thighs showed bilaterally the formation of the nodular lesions with garland brims originally classified as *granuloma annulare*. As the result of the first biopsy of the skin and subcutaneous part of the thigh we expressed the suspicion of tuberculosis or sarcoidosis of the skin with positive Quantiferon test. After the antituberculosis treatment, the skin findings significantly receded. Nevertheless, after about two months they repeatedly progressed. The suspicion of paraneoplastic syndrome was also mentioned. Only as late as the fourth biopsy in the order confirmed the findings corresponding to the leukemic skin infiltration in the blastic myelodysplastic syndrome with fibrosis (RAEB-F).

Key words: blastic myelodysplastic syndrome with fibrosis (RAEB-F, sec. WHO), colon adenocarcinoma, leukemic skin infiltration

Úvod

Myelodysplastický syndróm je názov heterogénnej skupiny klonálnych ochorení krvotvorby. Dominujúca je neefektívna krvotvorba a morfológická dysplázia krvotvorných buniek a súčasná periférna cytopénia postihujúca jednu či viac krvotvorných línii. Medián výskytu je v skupine pacientov nad 70 rokov [1, 2, 3]. Pacienti s touto chorobou umierajú častejšie na dôsledky zlyhania kostnej drene ako na následky prechodu do akútnej leukémie (30 %) [1].

Prezentujeme zriedkavý prípad myelodysplastického syndrómu s leukemickými infiltrátmi kože pôvodne klasifikovanými ako *granuloma anulare* resp. *tuberculosis cutis* diferenciálne diagnosticky tiež *sarkoidosis*.

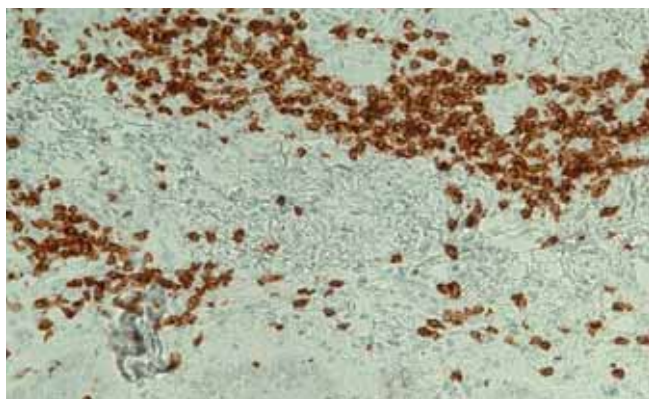
Kazuistika

68-ročná pacientka (výška 168 cm, hmotnosť 80 kg, BMI: 28 kg/m²) osem rokov sledovaná v spádovej hematologickej ambulancii pre myelodyspláziu s anémiou. Pred pätnástimi rokmi absolvovala operáciu štítnej žľazy - subtotálna strumektómia bez substitúcie. Pred tromi rokmi sa náhle vytvorili nodozity na predkoleniach (Obr.1) klinicky klasifikované ako *granuloma anulare*. Biopsia z týchto lézií *granuloma anulare* nepotvrdila, ani známky primárneho alebo sekundárneho nádorového procesu. Pre nález centrálnych nekroz so vzhľadom kazeózne nekrózy a morfológií granulómov zodpovedajúcich typu tuberkulózy alebo sarkoidózy, napriek absencie etiologického dôkazu

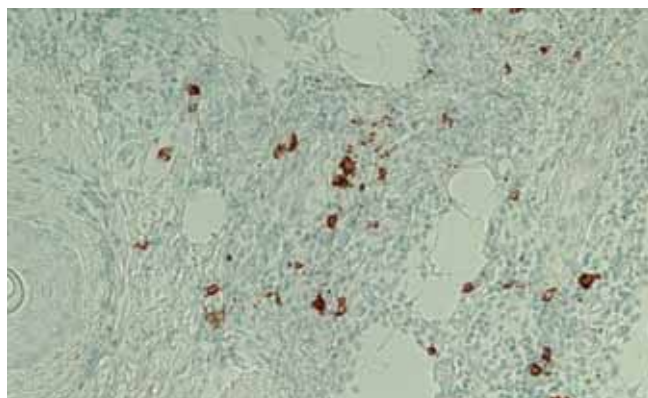
BK Ziehl Nielsenom, ale pozitivy Quantiferonového testu bola liečená trojkombináciou antituberkulotík (nidrazid + rifampicin + pyrazinamid), po ktorej došlo ku výraznej regresii lézii kože. Antituberkulózná liečba však pre významnú eleváciu hepatálnych enzýmov musela byť ukončená po 6-tich týždňoch. V priebehu nasledujúcich dvoch mesiacov došlo ku opakovanému zhoršeniu kožného nálezu a vtedy bolo vyslovené podozrenie na paraneoplastický syndróm. Vyšetreniami bol diagnostikovaný adenokarcinóm *colon ascendens*. Opakovaná biopsia kože potvrdila nález relatívneho zápalového infiltrátu dermis, zmeny lymfoproliferácie boli vylúčené. Pre zhoršenie trombocytopenie bola vykonaná trepanobiopsia kostnej drene so záverom, že ide o problematicky klasifikovanú myeloidnú neopláziu kostnej drene vykazujúcu súčasne známky myeloproliferácie a myelodysplázie s progresiou fibrózy s rozvojom pancytopenie pri absencii zmnoženia niektorého z radov hemopoézy. Tento nález potvrdzuje myelodysplastický syndróm, ktorý z hľadiska subtypizácie zodpovedá blastickému myelodysplastickému syndrómu s fibrózou (RAEB-F, sec. WHO). Nasledovala ďalšia opakovaná biopsia kože z oblasti stehna (v poradí štvrtá) s nálezom už zodpovedajúcim leukemickej infiltrácii kože pri blastickom myelodysplastickom syndróme s fibrózou (RAEB-F) (Obr. 2 - 6).



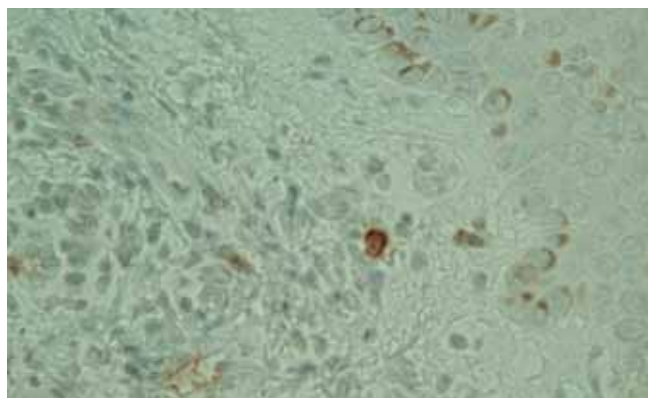
Obr. 1 • Klinická symptomatológia leukemickej infiltrácie kože pri blastickom myelodysplastickom syndróme s fibrózou (RAEB-F), pôvodne klasifikovaná ako *granuloma anulare*



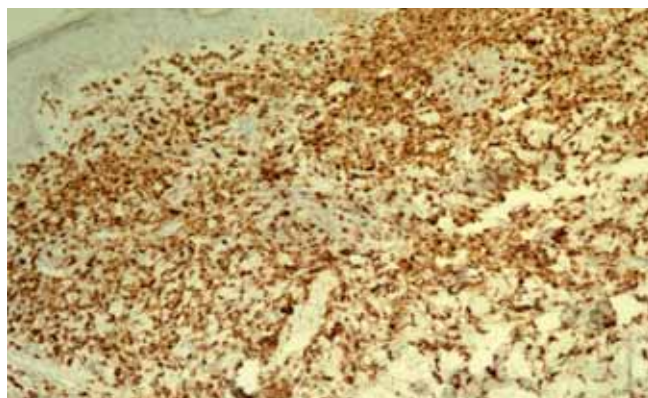
Obr. 2 • Výrazná infiltrácia dermy prevažne lymfohistiocytovým zápalom (obj. 20x)



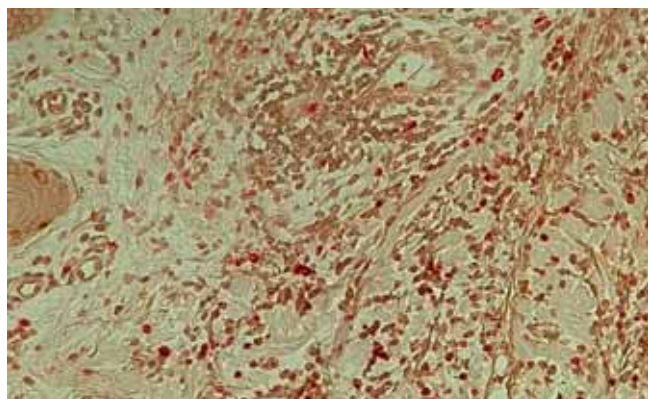
Obr. 3 • CD20+B-Lymfocyty menej početné medzi infiltrátom (obj. 20x)



Obr. 4 • CD30+elementy prítomné iba ojedinele (obj. 20x)



Obr. 5 • CD68+histiocyty početne, prítomné v derme (obj. 20x)



Obr. 6 • CHAE+ (chloracetát esteráza), leukocyty prítomné v infiltráte (obj. 20x)

Typizácia myelodysplastického syndrómu po opakovanej trepanobiopsii kostnej drene potvrdil refraktérnu anémiu s hojnosťou blastov so znakmi transformácie, s genetickým nálezom 46 XX, del /11/ /q21/ der /15/ t /1, 15/ /q12, p11/ 16/48, XX IPSS 2. Pacientka prekonala herpetickú infekciu *vestibuli nasi* a tiež septikémiu vyvolanú *Enterobacter cloacae*. Biochemicky mala pacientka v periférnom krvnom obraze výraznú trombocytopéniu s leukocytózou a anémiou (leukocyty 11,8, norma 3,9 – 10,0 $10^9/l$; erytrocyty 3,3, norma 3,8 – 5,2 $10^{12}/l$; hemoglobín 94,0, norma 120 – 155 g/l; hematokrit 0,3, norma 0,36 – 0,47; trombocytopéniu ťažkého stupňa (9,0, norma 140 – 400 $10^9/l$). Okrem toho mala nízke sérové hodnoty kappa ľahké reťazce (1,58, norma 1,6 – 4,5 g/l) a lambda ľahké reťazce (0,83, referenčné hodnoty 1,1 – 2,4 g/l). Mala nízke hodnoty celkových IgG (6,857, norma 7,0 – 16,0 g/l), pri referenčných hodnotách IgA, IgM aj IgE, vysokú hodnotu laktát dehydrogenázy (LDH - 9,28, norma 1,83 – 4,12 ukat/l) homocysteinémii 16,09 (norma 5,0 – 15,0 umol/l a mierne elevovaných hodnotách beta-2 mikroglobulínu (2,62, norma 0,8 – 1,8 mg/l). Ostatné biochemické parametre vrátane hepatálnych enzýmov, kreatinín fosfokinázy (CK), mineralogramu, pankreatickej amylázy boli všetky v rámci referenčných hodnôt. Bence-Jonesova bielkovina vyšetrená kvalitatívne v moči nebola dokázaná. Posledné ultrasonografické vyšetrenie potvrdilo nález výraznej hepatosplenomegálie s početnými hyperechogénnymi léziami sleziny, na konvexite sleziny s klinovitým infarktom. Pacientka dostala 13 liečebných cyklov Vidázy (75 mg/m²) v kombinácii s opakovanými transfúziami krvi a trombocytárnej masy plus podpornú liečbu metylprednisolonom, omeprazolom, talmisartanom, hylakom, probiofixom, novalginom, zinnatom a pod. Pre refraktérnosť ochorenia pacientka napriek uvedenej liečbe umrela.

Diskusia

Problematika myelodysplastického syndrómu je jednoznačnou doménou hematológov a hematoolológov. Tiež pomerne zriedkavé prejavy na koži ako sme pozorovali u našej pacientky je možné liečiť jedine hematológmi. Z dermatologického hľadiska akákoľvek lokálna liečba je úsmevná a systémová liečba kortikosteroidmi musí byť tiež konzultovaná s hematológom. Ako vidieť, aj na prezentovanom prípade v začiatkoch ochorenia sú kožné lézie nejednoznačne interpretované a ani opakovaná biopsia nemusí stanoviť diagnózu. V prípade potreby a podozrenia z nádorovej infiltrácie kože je potrebné však biopsiu kože aj hlbokého podkožia opakovať viac krát. Diferenciálne diagnosticky sa najčastejšie uvažuje o granuloma anulare, vaskulitíde, sarkoidóze a tuberkulóze kože alebo Sweetovom syndróme. Problematická diagnostika je predovšetkým v začiatkoch pomalého rozvoja myelodysplastického syndrómu a jeho prechodu do leukémie.

Základné biochemické vyšetrenie myelodysplastického syndrómu pozostáva z vyšetrenia krvného obrazu aj s mikroskopickým vyšetrením diferenciálneho počtu leukocytov, retikulocytov, tiež vyšetrením erytropoetinu, železa, feritínu, transferínu. Odporúča sa aj vyšetrenie prietokovou cytometriou periférnej krvi za účelom vylúčenia paroxyzmálnej nočnej hemoglobínúrie a sérológia na HIV [4]. Vyšetreniami sa zo začiatku potvrdí anémia s normálnym počtom retikulocytov, nesúvisiaca s hyposiderémiou ani s hemolýzou. Opakovanými vyšetreniami sa potvrdí leukopénia (granulocytopénia) spočiatku náhodne zistená a trombocytopénia tiež náhodne zistená pri vyšetrení hemorágií. Za týchto okolností je potrebné vykonať trepanobiopsiu kostnej drene. Za najčastejšie klinické symptómy začínajúceho myelodysplastického syndrómu u pacientov prichádzajúcich k lekárovi sú prejavy súvisiace s cytopéniou (únava, nevýkonnosť) s koncentráciou hemoglobínu pod 100 g/l a anémiou; ďalej sú prítomné časté infekty súvisiace s leukopéniou. Krvácavé prejavy a tvorbu hematómov súvisiacich s trombocytopéniou má 10 % pacientov [1]. Ochorenie často sprevádzajú prejavy autoimunity ako sú artritída, myozitída, neuropatie, pleuritída, perikarditída, febrílie a Sweetov syndróm [1, 5].

Literatúra

1. Krejčí M, Šmardová J, Adam Z, Mayer J. Myelodysplastický syndróm (MDS) s. 19-29. In Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J a spol. Hematologie. Přehled maligních hematologických nemocí. 2. Doplněné a zcela přepracované vydání. 2008; Grada; Praha; 389 s.
2. Neuwirthová R. Myelodysplastický syndrom. Diagnóza 1999; 2: 11.
3. Neuwirthová R. Myelodysplastický syndrom. Onkohematologické onemocnění vyššího věku. Čas Geriat Rev 2005; 3(2): 21-28.
4. Čermák J. Aplastická anémie, paroxyzmální noční hemoglobinurie a myelodysplastický syndrom, tři manifestace jednoho onemocnění? Transfúze Hemat dnes 2005;2 (Suppl 2): 5-8.
5. Málek F. Myelodysplastický syndrom, pohled pro internisty. Intern Med pro Praxi 2005;7(2):65-69.