

Myeloid sarcoma – opis przypadku

Myeloid sarcoma – a case report

Elżbieta Rup¹, Dorota Wielowieyska-Szybińska¹, Joanna Sułowicz¹, Tomasz Sacha², Anna Wojas-Pelc¹, Aleksander Skotnicki²

¹Katedra i Klinika Dermatologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Kierownik: dr hab. med. Anna Wojas-Pelc

²Katedra i Klinika Hematologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. med. Aleksander Skotnicki

Przegl Dermatol 2009, 96, 215–219

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

myeloid sarcoma, ostra białaczka szpikowa.

KEY WORDS:

myeloid sarcoma, acute myeloid leukaemia.

Wprowadzenie: *Myeloid sarcoma* (MS, inaczej: *extramedullary myeloid tumour, sarcoma granulocyticum, chloroma*) jest rzadką pozaszpikową manifestacją ostrej białaczki szpikowej, zespołu mielodysplastycznego lub kryzy blastycznej w przewlekłej chorobie mieloproliferacyjnej. Proces ten może poprzedzać, współistnieć lub następować po zajęciu szpiku. Naciek nowotworowy składający się z komórek linii granulocytarnej lub rzadziej erytroidalnej, megakariocytarnej czy monocytarnej może zajmować każdy narząd.

Cel pracy: Przedstawienie przypadku MS początkowo błędnie rozpoznanego jako histiocytoza.

Opis przypadku: Pacjent, 68 lat, z MS z trzyletnim wywiadem dotyczącym wysiewu guzowatych wykwitów wykazujących skłonność do samoistnego ustępowania. Podczas pierwszego pobytu w Klinice Dermatologii w 2006 roku na podstawie badania histopatologicznego wycinka ze zmiany guzowatej rozpoznano u niego histiocytozę skóry z grupy *non-Langerhans cell histiocytosis*. Po około 2 latach chorego ponownie przyjęto do Kliniki Dermatologii z masywnym, postępującym wysiewem zmian guzowatych trwającym od 3 tygodni. Na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników wykonanych badań rozpoznano ostrą białaczkę szpikową linii monocytu, AML M5. Po zakończeniu diagnostyki i ustaleniu rozpoznania pacjenta przeniesiono do Kliniki Hematologii, gdzie wdrożono chemioterapię. Po około 2 tygodniach terapii stan chorego znacznie się pogorszył i pacjent zmarł z powodu niewydolności oddechowo-kръżeniowej.

Wnioski: *Myeloid sarcoma* jest istotnym problemem diagnostycznym i klinicznym. W przypadku, gdy proces poprzedza zajęcie szpiku, często bywa błędnie rozpoznawany, najczęściej jako chłoniak nieziarniczy o wysokim stopniu złośliwości, a w przypadku rozplemu komórek z linii monocytu jako histiocytoza. Wczesne rozpoznanie choroby i włączenie prawidłowego leczenia znacznie poprawia rokowanie.

ABSTRACT

Introduction: Myeloid sarcoma (MS, other names: extramedullary myeloid tumour, sarcoma granulocyticum, chloroma) is a rare extramedullary manifestation of acute myeloid leukaemia, myelodysplastic syndrome or blast crisis in chronic myeloproliferative disorder. It may present before, concurrent with or after the bone marrow involvement. The infiltrate of immature granulocytes, or less often monocytes,

ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr hab. med. Anna Wojas-Pelc
Katedra i Klinika Dermatologii
Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Kopernika 19, 31-501 Kraków
e-mail: wojaspelca@su.krakow.pl

erythrocytes or megakaryocytes, can localize in each organ. In about 50% of cases the lesions are numerous.

Objective: Presentation of a case of myeloid sarcoma diagnosed incorrectly at the beginning of the disease as histiocytosis.

Case report: We present a case of a 68-year old patient with a 3-year history of disseminated tumours that resolved spontaneously. During the patient's first stay in the Dermatology Department histiocytosis was diagnosed. After about two years the patient was admitted again to the hospital with a massive eruption of skin tumours that lasted for 3 weeks. During the second stay, acute myeloid leukaemia, AML M5, was diagnosed based on the results of histopathological examination of the skin lesions, trephine biopsies and laboratory and imaging examination. After the diagnosis was confirmed the patient was transferred to the Haematology Department where the therapy was introduced. After about two weeks of treatment the patient's condition worsened dramatically. The patient died due to cardiopulmonary failure.

Conclusions: Myeloid sarcoma constitutes a serious diagnostic and clinical problem. In patients who present with MS and no previous history of myeloproliferative disorder the neoplasm is often misdiagnosed as high-grade non-Hodgkin lymphoma or, in cases of monocyte infiltrate, as histiocytosis. The early and correct diagnosis of MS is important for adequate therapy.

WPROWADZENIE

Myeloid sarcoma (MS, ang. *extramedullary myeloid tumour, sarcoma granulocyticum, chloroma*) jest rzadkim pozaszpikowym objawem ostrej białaczki szpikowej, zespołu mielodysplastycznego lub kryzy blastycznej w przewlekłej chorobie mieloproliferacyjnej. Proces ten może poprzedzać, współistnieć lub następować po zajęciu szpiku [1, 2]. Naciek nowotworowy składający się z komórek linii granulocytarnej lub rzadziej erytroidalnej, megakariocytarnej czy monocytarnej może zajmować każdy narząd. Typowymi lokalizacjami MS są węzły chłonne, skóra i tkanka podskórna oraz dziąsła, rzadziej naciek zajmuje kości, przestrzeń zaotrzewnową, oczodoł i sutek. W około połowie przypadków guzy są mnogie. Bardzo często poważnym problemem jest postawienie właściwej diagnozy [1–3]. W przypadku, gdy proces poprzedza zajęcie szpiku, często bywa błędnie rozpoznawany, zwłaszcza jako chłoniak nieziarniczy o wysokim stopniu złośliwości lub w przypadku rozplemu komórek z linii monocytu jako histiocytoza. Wczesne rozpoznanie choroby i włączenie prawidłowego leczenia znacznie poprawia rokowanie [1–3].

CEL PRACY

Autorzy niniejszego artykułu przedstawiają przypadek MS u starszego mężczyzny, początkowo błędnie rozpoznawany jako histiocytoza.

OPIS PRZYPADKU

Mężczyznę 65-letniego przyjęto po raz pierwszy do Kliniki Dermatologii w 2006 roku z powodu utrzymujących się od kilku miesięcy rozsianych guzów, wykazujących skłonność do samoistnego ustępowania (ryc. 1.). Na podstawie badania histopatologicznego wycinka ze zmiany guzowatej na skórze klatki piersiowej u pacjenta rozpoznano histocytozę skóry z grupy *non-Langerhans cell histiocytosis*. W badaniach dodatkowych stwierdzono wówczas leukopenię i neutropenię. W pozostałych badaniach laboratoryjnych i obrazowych nie stwierdzono istotnych odchyłeń od normy. Wyniki dalszych badań wykonanych w Klinice Hematologii, w tym trepanobiopsji i biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej szpiku, nie wykazały nieprawidłowości. Pacjenta ponownie przyjęto do Kliniki Dermatologii w styczniu 2008 roku z powodu wysiewu licznych zmian guzowatych na skórze tułowia i głowy wykazujących szybką progresję (ryc. 2.). W obrębie skóry klatki piersiowej guzy miały skłonność do zlewania się, zajmując większe powierzchnie, z zaznaczoną powierzchowną martwicą. Na skórze twarzy były widoczne liczne, guzowate, głębiej umiejscowione zmiany.

W trakcie hospitalizacji wykonano liczne badania laboratoryjne i obrazowe. Ponownie pobrano wycinki ze zmian skórnych oraz wykonano trepanobiopsję i biopsję aspiracyjną cienkoigłową szpiku. W morfologii krwi zwracały uwagę leukopenia z neutropenią oraz małopłytkowość. Stężenie dehydrogenazy mleczanowej

(LDH) było nieznacznie zwiększone (582 IU/ml). W badaniu ogólnym moczu stwierdzono krwinkomocz, najprawdopodobniej związany z zajęciem pęcherza moczowego przez proces nowotworowy. W wykonanym w Klinice Hematologii badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego wykazano zwiększoną pleocytozę, świadczącą również o zajęciu ośrodkowego układu nerwowego. W zdjęciach radiologicznych czaszki uwidoczniono ogniska osteolitycznych przejaśnień w rzucie kości czołowej i potylicznej. W badaniu fizykalnym nie stwierdzono cech organomegalii, wynik badania tomografii komputerowej jamy brzusznej był prawidłowy. W badaniu histopatologicznym wycinka skórniego odnotowano bardzo obfity naciek, obejmujący prawie cały wycinek od warstwy brodawkowatej aż do marginesu biopsjatu.

Na podstawie badania immunohistochemicznego wycinka ze zmian skórnych rozpoznano naciek ostrej białaczki szpikowej linii monocytu – AML-M5 – z komórek o fenotypie lizozym +, CD117 (+/-), CD56+, CD34-, TdT- i MPO-. Komórki nowotworowe o podobnym fenotypie stwierdzono w około 40% utkania szpiku kostnego. W badaniu cytogenetycznym komórek pobranych podczas biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej wykazano złożone zaburzenia kariotypu komórek, w tym trisomię chromosomu 21.

Po zakończeniu diagnostyki i ustaleniu rozpoznania pacjenta przeniesiono do Kliniki Hematologii, gdzie wdrożono chemioterapię (daunorubicyna i arabinozyd cytozyny). Po około 2 tygodniach terapii stan chorego znacznie się pogorszył. Pacjent zmarł z powodu niewydolności oddechowo-kръżeniowej.

OMÓWIENIE

Myeloid sarcoma jest rzadką pozaszpikową manifestacją nowotworów hematologicznych. Zmiany tego typu obserwowano u 3–8% pacjentów z ostrą białaczką



Ryc. 1. Zmiany rumieniowo-naciekowe oraz guzowate na skórze tułowia i kończyn górnych

Fig. 1. Inflammatory infiltrates and tumours on the trunk and arms

szpikową [4]. Może wystąpić w każdym wieku, częściej jednak dotyczy ludzi młodych i dzieci oraz mężczyzn [1]. Choroba manifestuje się jako pojedyncza zmiana lub mnogie guzy o różnej lokalizacji i rozmiarach. Postać rozsiana MS dotyczy około 50% pacjentów [1, 2]. Objaw



Ryc. 2A. Liczne zlewające się zmiany guzowate z powierzchowną martwicą na skórze tułowia

Fig. 2A. Numerous confluent tumours with superficial necrosis on the trunk



Ryc. 2B. Zmiany guzowate na skórze twarzy

Fig. 2B. Tumours on the face

wy związane z występowaniem nowotworu zależą głównie od lokalizacji guza. U pacjentów z MS obserwowano: wodobrzusze, niewydolność krążenia związaną z uciskiem na żyłę próżną górną, krwawienia z przewodu pokarmowego, wytrzeszcz, pęknięcie śledziony, zastój moczu oraz różne objawy neurologiczne w przypadku zajęcia ośrodkowego układu nerwowego [1, 5, 6]. U pacjentów ze skórną lokalizacją MS najczęściej występują mnogie guzy o różnych wymiarach, barwy czerwono-brunatnej, czasem o lekko zielonkawym zabarwieniu (w związku z obecnością mieloperoksydazy). Duże zmiany mogą wykazywać skłonność do rozpadu, miejscami pojawiają się również obszary krwotoczne [1].

W badaniu histopatologicznym zmian skórnych dominuje rozlany naciek nowotworowy, często masywny, niszczący struktury skóry właściwej i przydatki skóry. Częściej obecne są nacieki okołonaczyniowe, rzadziej komórki nowotworowe naciekają ściany naczyń. W obrębie nacieku widoczne są obszary martwicy i zwłóknienia. Morfologia komórek nowotworowych wykazuje dużą zmienność. Nacieki tworzą najczęściej komórki średnie lub duże, o jądrach owalnych lub okrągłych, rzadziej nieregularnych. Aktywność mitotyczna zazwyczaj jest wysoka. Immunofenotyp komórek nowotworowych zależy od wariantu MS (tab. I). W przypadku rozplemu komórek linii granulocytarnej obserwuje się ekspresję mieloperoksydazy (MPO), lizozymu oraz antygenów CD15, CD68 (+/-) i CD34 (+/-). Komórki pochodzenia monoblastycznego mają immunofenotyp: MPO-, CD68+, lizozym +, CD34-, mielomonoblastycznego [MPO (+/-), CD68+, lizozym (+/-), CD34 (+/-)], megakariocytarnego (czynnik VIII+, CD31+, CD61+), natomiast komórki linii erytroidalnej wykazują ekspresję glikoforyny C oraz antygenów grup krwi [1, 7]. Dodatkowo wykorzystywanymi markerami są CD117, CD13 i CD33 dla linii granulocytarnej oraz CD14, CD116 i CD11c dla wariantu monoblastycznego MS [8, 9]. W badaniu przeprowadzonym przez Chen i wsp. ekspresję CD117 wykazano w 87% przypadków MS, niezależnie od wariantu nowotworu [8].

W rozpoznaniu MS istotną rolę odgrywają również badania biologii molekularnej. Aberracjami chromosomalnymi najczęściej związanymi z wystąpieniem MS są translokacja – t(8;21) (q22;q22), trisomia chromosomu 8, czy inwersja chromosomu 16. – inv16 (p13;q22)

[1, 2, 4]. Do innych opisywanych aberracji chromosomalnych należą: t(12;13), t(10;11), t(12;22) i t(3;4) oraz trisomia chromosomu 21 [10, 11]. stwierdzona u opisanego pacjenta. Zaburzenia chromosomalne dotyczą najczęściej pacjentów, u których MS pojawił się po zajęciu szpiku, natomiast w przypadku zmian pojawiających się *de novo* kariotyp komórek jest najczęściej prawidłowy [2].

Rozpoznanie MS u pacjentów ze stwierdzoną białaczką, chorobą mieloproliferacyjną czy zespołem mielodysplastycznym zazwyczaj nie następuje wielu trudności, natomiast u pacjentów bez wywiadu w kierunku chorób mieloproliferacyjnych często bywa trudne. Najczęściej w takich przypadkach MS rozpoznaje się jako chłoniak nieziarnicy, rzadziej ziarnicę złośliwą, nowotwory drobnokomórkowe (ang. *small round cell tumour*: PNET, *rhabdomyosarcoma*, mięsak Ewinga, *medulloblastoma*), histiocytozę – jak u opisanego pacjenta – czy mastocytozę [7, 12]. Wczesne rozpoznanie choroby i włączenie prawidłowego leczenia (schemat terapii podobnie jak w ostrej białaczce szpikowej) znacznie poprawia rokowanie [1, 7, 12].

Obraz kliniczny u opisanego przez autorów niniejszej pracy pacjenta – rozsiane zmiany rumieniowo-naciekowe oraz guzowate, samoistnie ustępujące, bez dolegliwości ogólnych – mógł początkowo sugerować rozpoznanie histiocytozy. Wstępną diagnozę potwierdzono w badaniu histopatologicznym i immunohistochemicznym wycinka ze zmiany skórnej. W pobieranych kilkakrotnie biopsjach szpiku kostnego nie stwierdzano odchyleń od normy, mimo że u pacjenta utrzymywała się znaczna leukopenia i neutropenia. Dopiero po około 2 latach od pojawienia się pierwszych zmian skórnych rozpoznano w badaniach immunohistochemicznych MS w przebiegu ostrej białaczki szpikowej. Podejrzenie MS nasunęła zmiana obrazu klinicznego (masywny wysiew zmian guzowatych, wykazujących skłonność do zlewania się i rozpadu) oraz pojawienie się dolegliwości ogólnych związanych z zajęciem przez proces chorobowy innych narządów, a zwłaszcza zajęcie szpiku. Immunofenotyp komórek nowotworowych oraz obserwowane zaburzenia chromosomalne sugerują, że ostra białaczka szpikowa u opisanego chorego powstała w wyniku transformacji zespołu mielodysplastycznego (ang. *myelodysplastic syndrome* – MDS). Stwierdzone wcześniej cytopenie obwodowe najprawdopodobniej

Tabela I. Immunofenotyp komórek nowotworowych w różnych wariantach *myeloid sarcoma*
Table I. Immunophenotype of different variants of *myeloid sarcoma*

Wariant MS	Immunofenotyp
granulocyтарny	MPO+, CD68 (+/-), lizozym +, CD34 (+/-)
monoblastyczny	MPO-, CD68+, lizozym +, CD34-
mielomonoblastyczny	MPO (+/-), CD68+, lizozym (+/-), CD34 (+/-)
megakariocytarny	VIII+, CD31+, CD61+
erytroblastyczny	glikoforyna C+, antygeny grup krwi +

wiązały się z obecnością MDS. Przebieg MS u pacjentów z zajęciem szpiku kostnego jest zazwyczaj bardzo ciężki, a najważniejszym czynnikiem rokowniczym okazuje się wczesne włączenie chemioterapii. Niestety, analiza danych z piśmiennictwa wskazuje na duży odsetek mylnych rozpoznań początkowych, co powoduje, że leczenie najczęściej bywa wdrażane zbyt późno.

Piśmiennictwo

- Audouin J., Comperat E., Le Tourneau A., Camilleri-Broët S., Adida C., Molina T i inni:** Myeloid sarcoma: clinical and morphologic criteria useful for diagnosis. *Int J Surg Pathol* 2003, 11, 271-282.
- Alexiev B.A., Wang W., Ning Y., Chumsri S., Gojo I., Rodgers W.H. i inni:** Myeloid sarcomas: a histologic, immunohistochemical, and cytogenetic study. *Diagn Pathol* 2007, 2, 42.
- Youssef A.H., Zanetto U., Kaur M.R., Chan S.Y.:** Granulocytic sarcoma (leukaemia cutis) in association with basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2006, 154, 201-202.
- Srinivasan B., Ethunandan M., Anand R., Hussein K., Ilankovan V.:** Granulocytic sarcoma of the lips: report of an unusual case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008, 105, e34-36.
- Nowakowska-Kopera A., Wójcik M., Rudzki Z., Gałązka K., Skotnicki A.B. i inni:** Współistnienie mięsaka granulocytarnego i szpiczaka mnogiego – przypadek dotychczas nieopisanego związku dwóch nowotworów. *Pol Merk Lek* 2007, 134, 120-123.
- Suemitsu R., Fukuyama S., Ondo K., Ueda H.:** Resection of mediastinal granulocytic sarcoma triggered the rapid progression of acute myeloid leukemia. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2008, 14, 181-183.
- Menasce L., Banerjee S., Beckett E., Harris M.:** Extra-medullary myeloid tumor (granulocytic sarcoma) is often misdiagnosed: a study of 26 cases. *Histopathology* 1999, 34, 391-398.
- Chen J., Yanuck R.R. 3rd, Abbondanzo S.L., Chu W.S., Aguilera N.S.:** c-Kit (CD117) reactivity in extramedullary myeloid tumor/granulocytic sarcoma. *Arch Pathol Lab Med* 2001, 125, 1448-1452.
- Bartley A.N., Nelson C.L., Nelson D.H., Fuchs DA.:** Disseminated extramedullary myeloid tumor of the gallbladder without involvement of the bone marrow. *Am J Hematol* 2007, 82, 65-68.
- Tanigawa M., Tsuda Y., Amemiya T., Yamada K., Nakayama M., Tsuji Y.:** Orbital tumor in acute myeloid leukemia associated with karyotype 46,XX, t(8;21)(q22;q22): a case report. *Ophthalmologica* 1998, 212, 202-205.
- Heimann P., Vamos E., Ferster A., Sariban E.:** Granulocytic sarcoma showing chromosomal changes other than the t(8;21). *Cancer Genet Cytogenet* 1994, 74, 59-61.
- Camara V.M.A., Morais J.C., Portugal R., Carneiro S.C.S., Ramos-e-Silva M.:** Cutaneous granulocytic sarcoma in myelodysplastic syndrome. *J Cutan Pathol* 2008, 2007, 35, 876-879.

Otrzymano: 5 I 2009 r.

Zaakceptowano: 2 IV 2009 r.