

# Zmiany skórne w przebiegu ostrej białaczki szpikowej – opis przypadku

## Skin lesions in acute myeloid leukaemia – case report

Aleksandra Badzian<sup>1</sup>, Magdalena Ciurus<sup>2</sup>, Alicja Malinowska<sup>2</sup>, Aleksandra Znajewska<sup>2</sup>, Natalia Brycka<sup>2</sup>, Aleksandra A. Grzanka<sup>3</sup>, Waldemar Placek<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunodermatologii Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 w Bydgoszczy

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Waldemar Placek

<sup>2</sup>Studenckie Koło Dermatologiczne *Collegium Medicum* w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Waldemar Placek

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunodermatologii *Collegium Medicum* w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Waldemar Placek

Przeł Dermatol 2011, 98, 340–344

### STRESZCZENIE

#### SŁOWA KLUCZOWE:

ostra białaczka szpikowa, objawy skórne, immunofenotypowanie.

#### KEY WORDS:

acute myeloid leukaemia, skin manifestations, immunophenotyping.

**Wprowadzenie.** Ostre białaczki szpikowe to nowotwory złośliwe układu białokrwinkowego, stanowiące 80% wszystkich ostrych białaczek u dorosłych. Charakteryzują się obecnością w szpiku i we krwi klonu stransformowanych komórek, wywodzących się z wczesnych stadiów mielopoëzy. Obok objawów ogólnych (anemia, małopłytkowość) mogą występować nacieki w różnych narządach, w tym objawy skórne – świąd, przebarwienia, rumień wielopostaciowy, pemfigoid pęcherzowy i guzy skórne. Opisywano również przypadki rozsianych żółtaków, a także mięsaka mieloidalnego, występującego najczęściej u osób z ostrą białaczką szpikową. Objawy skórne spotyka się znacznie częściej w przypadku białaczek limfocytarnych niż szpikowych. Mogą one poprzedzać wystąpienie choroby lub jej nawrót, współistnieć lub występować po pojawieniu się objawów ogólnych, a niekiedy stanowią czynnik prognostyczny.

**Cel pracy.** Przedstawienie 61-letniego pacjenta, u którego charakter zmian skórnych sugerował rozrost układu białokrwinkowego, a dokładne badania hematologiczne potwierdziły rozpoznanie ostrej białaczki szpikowej.

**Opis przypadku.** Zmiany skórne o charakterze fioletowo-brązowych guzów o wielkości 1–3 cm na skórze gładkiej, owłosionej głowy oraz błonach śluzowych jamy ustnej z towarzyszącym świądem i uogólnioną limfadenopatią pojawiły się przed 3 miesiącami. Podczas hospitalizacji w Klinice Dermatologii w Bydgoszczy zaobserwowano odmłodzenie obrazu krwi obwodowej, a w badaniu histopatologicznym wycinka skórno-masywny naciek z komórek jednojądrzastych. Pacjenta skierowano do dalszej diagnostyki na oddział hematologii, gdzie rozpoznano ostrą białaczkę szpikową i wdrożono chemioterapię.

**Wnioski.** Opisany przypadek wskazuje, że obecność i dokładna diagnostyka zmian skórnych może się przyczynić do rozpoznania złośliwych rozrostów układu białokrwinkowego.

ADRES DO KORESPONDENCJI:  
lek. med. Aleksandra Badzian  
ul. Jana III Sobieskiego 18/11  
87-100 Toruń  
e-mail: dr\_ola@interia.pl

## ABSTRACT

**Introduction.** Acute myeloid leukaemia is a malignant neoplastic disease of white blood cells. About 80% of acute leukaemias in adult are diagnosed as myeloid leukaemias. The presence of transformed cell clones in bone marrow and blood, which originate from very early stages of myelopoiesis, is characteristic. Beside systemic symptoms (anaemia, thrombocytopenia) there are infiltrations in other organs, including skin. Skin lesions are most frequently non-specific (pruritus, skin spots, erythema multiforme, bullous pemphigoid) but can be also specific (skin tumours). Cases of diffuse xanthomatoses and myeloid sarcoma have also been found in patients with acute myeloid leukaemia. Skin lesions are present more often in lymphocytic than myeloid leukaemias. They may precede the disease or its relapse, occur concomitantly or after systemic symptoms, and sometimes may be of prognostic value.

**Objective.** To present the case of a patient in whom skin lesions were the cause of detailed examinations, which revealed acute myeloid leukaemia.

**Case report.** We present a case of a 61-year old patient with purple-brown nodular lesions 1-3 cm in diameter on the face, scalp skin, trunk, limbs and the oral cavity's mucous membranes with coexistent intense pruritus and generalized lymphadenopathy. The first skin lesions occurred three months earlier. During hospitalization in the Department of Dermatology the renewal of blasts in the circulatory blood was observed and skin biopsy revealed a large amount of mononuclear cells. The patient was directed to the haematological ward, where the diagnosis of acute myeloid leukaemia was established.

**Conclusions.** Our case indicates that the presence of skin lesions and thorough diagnostic procedures may contribute to the diagnosis of malignant neoplastic diseases of white blood cells.

## WPROWADZENIE

Ostre białaczki szpikowe (ang. *acute myeloid leukaemia* - AML) są nowotworami złośliwymi układu białokrwinkowego i stanowią 80% wszystkich ostrych białaczek u dorosłych [1]. Charakteryzują się obecnością klonu stransformowanych komórek, wywodzących się z wczesnych stadiów mielopoezy [2]. Komórki te przeważają w szpiku i we krwi, dochodzi do supresji pozostałych linii komórkowych, co doprowadza w efekcie do anemii i małopłytkowości. Oprócz objawów ogólnych mogą występować nacieki w różnych narządach, w tym objawy skórne. Pozaszpikowe objawy AML mogą poprzedzać zajęcie szpiku, współistnieć lub następować po nim. Typowymi lokalizacjami są węzły chłonne, skóra, tkanka podskórna oraz dziąsła [3]. Wyróżnia się cały wachlarz objawów skórnych - od świądu, przebarwień, poprzez rumień wielopostaciowy po pemfigoid pęcherzowy i guzy skórne [4]. Opisywano również przypadki rozsianych żółtaków [5], a także mięsaka mieloidalnego, występującego najczęściej

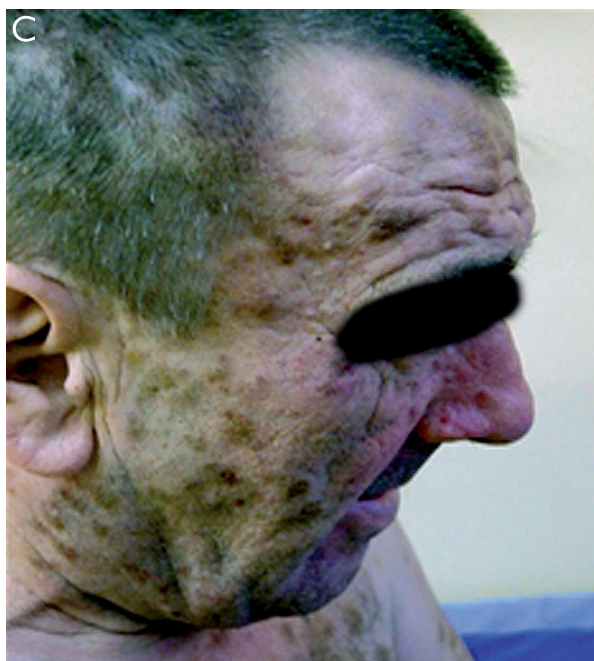
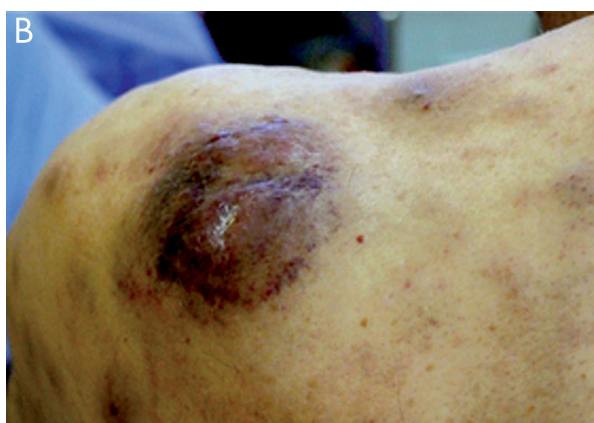
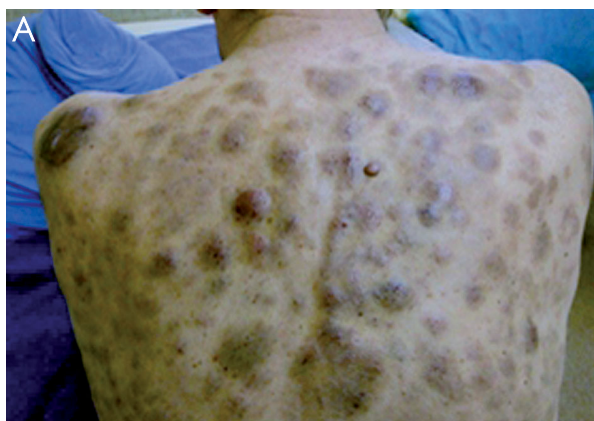
u chorych na AML [6]. Takie pozaszpikowe objawy ostrej białaczki stanowią istotny problem diagnostyczny, co wpływa na opóźnienie rozpoznania i leczenia.

## CEL PRACY

Przedstawienie 61-letniego chorego na AML, u którego nieswoiste zmiany skórne były pierwszym objawem schorzenia. Mało charakterystyczny obraz kliniczny oraz brak nieprawidłowości w badaniu morfologicznym krwi w początkowej fazie rozwoju białaczki wydłużyły diagnostykę i opóźniły wdrożenie leczenia hematologicznego.

## OPIS PRZYPADKU

Pacjent 61-letni zgłosił się do Kliniki Dermatologii z powodu zmian skórnych o charakterze guzów występujących w obrębie skóry twarzy, tułowia, kończyn, skóry owłosionej głowy oraz błon śluzo-



Ryc. 1. Zmiany skórne w przebiegu ostrej białaczki szpikowej: **A** – ogniska w okolicy pleców w postaci fioletowo-brunatnych guzów naciekowych, **B** – największa zmiana widoczna w okolicy lewej łopatkki, **C** – drobniejsze zmiany w obrębie twarzy  
Fig. 1. Skin lesions in acute myeloid leukaemia: **A** – purple-brown nodular lesions on the back, **B** – the largest lesion in the left scapular region, **C** – smaller lesions on the face

wych jamy ustnej, którym towarzyszyły świąd i uogólniona limfadenopatia. Największe nasilenie zmian stwierdzano na skórze pleców (największa zmiana o średnicy 5 cm) oraz na skórze owłosionej głowy. Były to fioletowo-brązowe guzy o średnicy 2–3 cm (ryc. 1. A–C). Pierwsze wykwity o charakterze plam i nacieków pojawiły się 3 miesiące wcześniej.

Pacjent zgłosił się do lekarza pierwszego kontaktu po 2 miesiącach od wystąpienia zmian i z podejrzeniem mięsaka Kaposiego został skierowany do Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego w Bydgoszczy na Oddział Obserwacyjno-Zakaźny, gdzie wykonano diagnostykę wirusologiczną i serologiczną (przeciwciała HIV2/HIV2 Agp24, anty-HCV, anty-HBc, test i odczyn USR), uzyskując wyniki negatywne.

Podczas hospitalizacji w Klinice diagnostykę poszerzono o badanie histopatologiczne i badanie metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (ang. *polymerase chain reaction* – PCR) wycinka skóry. Badanie histopatologiczne wykazało obecność obfitego nacieku z komórek jednojądrzastych (ryc. 2.). Reakcje immunohistochemiczne przeprowadzone na materiale tkankowym wykazały ekspresję Bcl 2 na 90% komórek oraz CD3 na 30% komórek (ryc. 3. A, B), natomiast reakcja z antygenem CD20 była ujemna. Badanie metodą PCR nie ujawniło rearanzacji monoklonalnej genu receptora TCR. W rozmazie krwi obwodowej wykazano odnowę blastyczną. Pacjenta w trybie pilnym przekazano do dalszej diagnostyki na Oddział Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego.

W wykonanym na oddziale hematologii badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej stwierdzono hepatosplenomegalię: wątroba wystawała spod łuku żeberowego na około 4,5 cm, śledziona w badaniu USG była powiększona – 145 mm × × 68 mm. Wykonano również trepanobiopsję, w wyniku której w szpiku kostnym stwierdzono 65% komórek blastycznych. W badaniu immunofenotypowym wykazały one ekspresję antygenów linii mieloidalnej oraz koekspresję antygenów linii limfoidalnej.

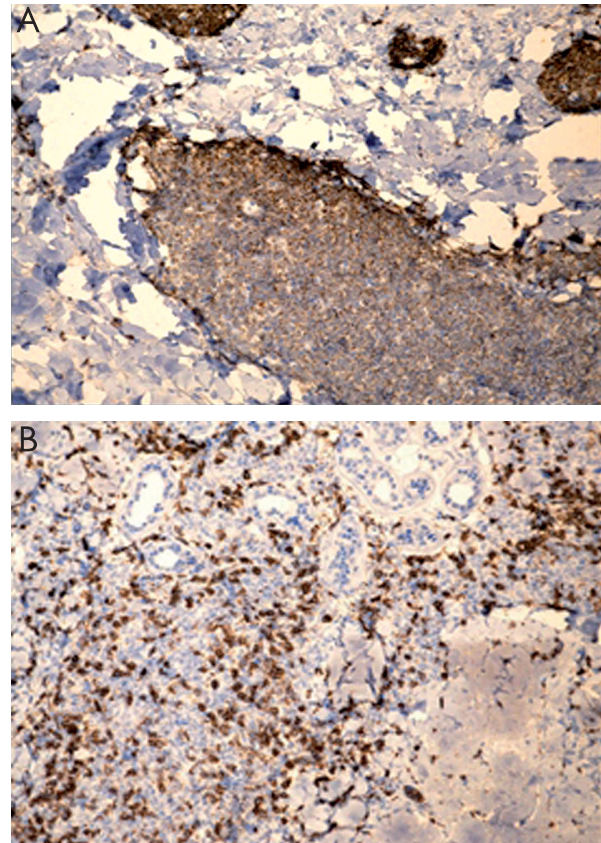
W opisywanym przypadku w badaniu immunofenotypowym szpiku potwierdzono obecność antygenów CD7, CD33, CD56, HLA-DR oraz CD4. Choć trzy spośród tych antygenów są typowe dla linii T, to wszystkie mogą być obecne na komórkach szpikowych, w szczególności monoidalnych. Jednocześnie ekspresja CD4/CD8 wskazywałaby na dojrzałą postać limfocytu pomocniczego, jednak wówczas musiałby on mieć antygeny CD5 oraz CD3, których nie wykazano. Dodatkowo tak dojrzały immunofenotyp pozostawałby w sprzeczności z obrazem morfologicznym. Brak bardziej dojrzałych antygenów szeregu monoidalnego można tłumaczyć niską doj-

rzałością immunologiczną klonu oraz obecnością dysplazji. Wydaje się zatem, że obraz immunofenotypowy bardziej wskazuje na charakter szpikowy niż T-komórkowy. Sugeruje to również brak rearanżacji monoklonalnej genów receptora TCR wykonanej ze zmian skórnych.

Wynik trepanobiopsji szpiku konsultowano w Laboratorium Immunologii Klinicznej UCK w Gdańsku, gdzie ustalono rozpoznanie AML z wielolinio-  
wą mielodysplazją. Wykonano również badanie genetyczne, w którym w 5 metafazach na 26 analizowanych stwierdzono kariotyp złożony w postaci trisomii chromosomów 7 i 21, złożoną translokację zrównoważoną pomiędzy chromosomami 1, 14 i 15. Złożoność kariotypu wskazywała na zaawansowany proces rozrostowy. Pacjenta kompleksowo przygotowano do chemioterapii. Przeprowadzono sanację jamy ustnej i eliminację ognisk zapalnych, po czym podano leki według schematu DAC (doksorubicyna, chlorowodorek cytarabiny, kladrybina) z profilaktycznym wdrożeniem cytotatyków dokanałowo. Po zastosowanym leczeniu zmiany skórne uległy częściowej regresji – doszło do ich spłaszczenia, miejscami pozostały przebarwienia (ryc. 4.). W kontrolnym mielogramie liczba komórek blastycznych zmniejszyła się do 0,8%.

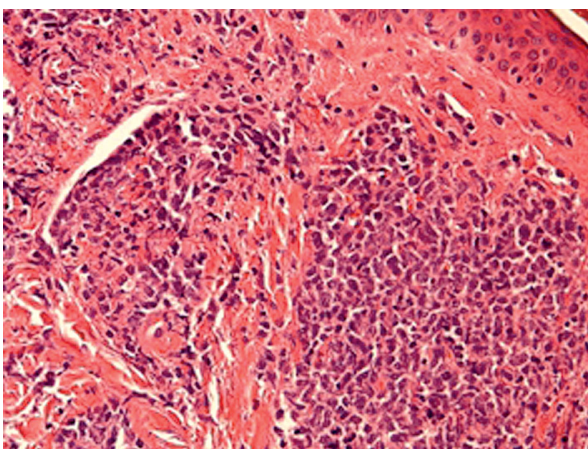
Pacjent po 3 tygodniach miał się zgłosić na kolejny cykl leczenia – chemioterapię konsolidującą, której zadaniem jest wzmocnienie efektu pierwszego pulsu. Po pierwszym pulsie chemioterapii wystąpiły jednak działania niepożądane w postaci opryszczki wargowej o bardzo dużym nasileniu, zlokalizowanej w prawej części wargi dolnej, z widocznym nawarstwionym strupem z obecnością żółtawej ropnej wydzieliny i rozpadliną w kąciaku prawym ust (ryc. 5.). Pacjent skarżył się na dolegliwości bólowe i obrzęk tej okolicy. Ponadto na grzbiecie stopy

prawej, na wysokości palca IV i V obecne było owrzodzenie o średnicy 2 cm z równymi brzegami. Dno zmiany pokrywała żółtawa ropna wydzielina. W miejscach, w których zlokalizowane były wcześniej zmiany guzowate, zaobserwowano zejściowe



Ryc. 3. Badanie immunohistochemiczne: A – 90% komórek BCL 2+, B – 30% komórek CD3+

Fig. 3. Immunohistochemistry: A – 90% of BCL 2+ cells, B – 30% of CD3+ cells



Ryc. 2. Obraz histopatologiczny. Obfity naciek z komórek jednojądrzastych w skórze właściwej

Fig. 2. Histopathology. Large amount of mononuclear cells in the dermis



Ryc. 4. Wyraźna poprawa w trakcie chemioterapii

Fig. 4. Great improvement during chemotherapy



Ryc. 5. Rozległa opryszczka wargowa z nadkażeniem bakteryjnym  
Fig. 5. Large herpes labialis with impetiginisation

plamy barwy czerwono-brunatnej, nieregularnego kształtu, wielkości od 1 do kilku centymetrów.

Chory otrzymał acyklowir w dawce  $2 \times 500$  mg/dobę *i.v.* oraz cefuroksym w dawce  $3 \times 750$  mg/dobę *i.v.* przez 10 dni i odpowiednie leczenie zewnętrzne, po którym uzyskano miejscową poprawę. Pacjenta wypisano z Kliniki Dermatologii w stanie ogólnym dobrym i skierowano na oddział hematologii w celu kontynuowania terapii. Obecnie prowadzone jest dalsze leczenie białaczki szpikowej.

## OMÓWIENIE

Przypadki wystąpienia pozaszpikowych objawów białaczki jako pierwszych symptomów choroby są istotnym problemem diagnostycznym. Ze względu na różnorodny i niecharakterystyczny obraz kliniczny i patomorfologiczny ustalenie prawidłowej diagnozy i – co za tym idzie – wczesne włączenie leczenia jest trudne, szczególnie gdy mamy do czynienia z tzw. aleukemicznymi naciekaniami białaczkowymi w skórze lub gdy zmiany skórne znacznie wyprzedzają pojawienie się odchył w morfologii krwi obwodowej [7].

Zmiany skórne mogą być także objawem prodromalnym nawrotu choroby, jak choćby w opisywa-

nym w piśmiennictwie przypadku przewlekłej białaczki szpikowej, w którym wykwity białaczkowe pojawiły się jako zwiastun wznowy [8]. Pozaszpikowe objawy skórne mogą stanowić czynnik prognostyczny. W przeważającej części przypadków nowotworów układu krwiotwórczego, wyłączając przewlekłą białaczkę limfocytarną, obecność wykwitów skórnych pogarsza rokowanie [9, 10], większość pacjentów umiera w ciągu kilku miesięcy od ustalenia rozpoznania [11]. Zmiany skórne mogą być także czynnikiem rokowniczym w przebiegu białaczek.

Celem autorów było zwrócenie uwagi na fakt, że nietypowe zmiany skórne często są pierwszym, zwiastującym objawem choroby nowotworowej. W związku z tym u pacjentów z nietypowymi zmianami skórnymi, stwarzającymi trudności w rozpoznaniu, należy przeprowadzać dokładne badania diagnostyczne, co może się przyczynić do wczesnego rozpoznania nowotworu.

## Piśmiennictwo

1. Herold G.: Medycyna wewnętrzna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2004.
2. Szczeklik A.: Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków, 2010.
3. Rup E., Wielowiejska-Szybińska D., Sułowicz J., Sacha T., Wojas-Pels A., Skotnicki A.: Myeloid sarkoma. *Przeł Dermatol* 2009, 96, 215-219.
4. Bluefarb S.M.: Leukemia cutis. Springfield, Illinois, 1960.
5. O'Donnell J.R., Tansey P., Chung P., Burnett A.K., Thomson J., McDonald G.A.: Acute myelomonocytic leukaemia presenting as xanthomatous skin eruption. *J Clin Pathol* 1982, 35, 1200-1203.
6. Krause J.R.: Granulocytic sarcoma preceding acute leukemia. A report of six cases. *Cancer* 1979, 44, 1017-1021.
7. Vishalakshi V., Torsekar R.G., Shinde S.: Aleukemic leukemia cutis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007, 73, 109-111.
8. Rosińska A., Adamski Z.: Zmiany skórne jako objaw prodromalny nawrotu przewlekłej białaczki szpikowej – opis przypadku. *Dermatol Klin* 2008, 10, 162-165.
9. Colburn D.E., Welch M.A., Giles F.J.: Skin infiltration with chronic lymphocytic leukemia is consistent with a good prognosis. *Hematology* 2002, 7, 187-188.
10. Cerroni L., Zenahalik P., Höfler G.: Specific cutaneous infiltrates of B-cell chronic lymphocytic leukemia. A clinicopathologic and prognostic study of 42 patients. *Am J Surg Pathol* 1996, 20, 1000-1010.
11. Misri R., Khopkar U., Kharkar V., Mahajan S.: Different faces of leukemia cutis: presenting as purpura fulminans and lupus like butterfly rash. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010, 76, 710-712.

Otrzymano: 4 IV 2011 r.  
Zaakceptowano: 10 VI 2011 r.