

Újszülöttkori myeloid sarcoma

Newborn myeloid sarcoma

NOLL JUDIT DR.¹, ASBÓTH DOROTTYA DR.¹, CSOMOR JUDIT DR.², CSÓKA MÓNIKA DR.³, KOVÁCS GÁBOR DR.³, KRIVÁN GERGELY DR.⁴, KÁLLAY KRISZTIÁN DR.⁴

Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak, Gyermekbőrgyógyászat, Budapest¹, Semmelweis Egyetem I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest², Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, 1.B. Onkológia, Budapest³, Dél-Pesti Centrumkórház Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet - Szent László telephely, Gyermekhematológiai és Össejt-transzplantációs Osztály, Budapest⁴

ÖSSZEFOGLALÁS

A myeloid sarcoma a WHO 2016-os verziója szerint az akut myeloid leukaemia önálló alcsoportja, melyet a myeloid precursor sejtek extramedullaris tumorszerű proliferációja jellemez. Myeloid sarcoma csontvelő megbetegedés nélkül, myeloid neoplaszával asszociáltan és akut myeloid leukaemia relapsusaként is előfordulhat. Cikkünkben a 3 hetes újszülött AML BMF98 kemoterápiával és allogén őssejttranszplantációval sikeresen kezelt, bőrtünetekkel kezdődő myeloid sarcoma esetéről számolunk be, továbbá összefoglaljuk a legfontosabb aktuális ismereteket.

Kulcsszavak:

myeloid sarcoma – akut myeloid leukaemia – leukaemia cutis – chloroma

SUMMARY

Myeloid sarcoma according to the WHO 2016 version is an independent subgroup of acute myeloid leukemia, characterized by extramedullary tumor-like proliferation of myeloid precursor cells. Myeloid sarcoma can occur without bone marrow disease, associated with myeloid neoplasias or as a relapse of acute myeloid leukemia, too. In this article we describe the case of a 3 week-old newborn, whose myeloid sarcoma presented with skin symptoms and was successfully treated with AML BMF98 chemotherapy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Hereby we also summarize the most important current knowledges of the disease.

Key words:

myeloid sarcoma – acute myeloid leukemia – leukemia cutis – chloroma

A myeloid sarcoma (MS) myeloid eredetű éretlen sejtekből felépülő extramedullaris, a csontvelőt kivéve, bármely szervben előforduló, soliter, vagy multiplex, makroszkópos daganatot formáló, akut myeloid leukaemia (AML) ekvivalens betegség. Megjelenhet *de novo* (csontvelő megbetegedés nélkül, vagy megelőzve azt) AML-hez (leggyakrabban) és krónikus myeloproliferatív neoplasiahoz vagy myelodysplasiaszindrómához társulva vagy akut myeloid leukaemia relapsusaként is. (2) Felnőttkori akut myeloid leukaemia esetek 2-8%-ában alakul ki myeloid sarcoma, 15-35%-ban a leukaemiával egyidejűleg, 25%-ban azt megelőzően, a fennmaradó kb. 50%-ban pedig az akut leukaemia diagnosztizálását követően. (6) Elsősorban idősebb férfiakon fordul elő, az átlagéletkor 56 év. Myeloid sarcoma megjelenése csecsemő és kisgyermekkorai akut myeloid leukaemiákban a felnőttekkel összevetve magasabb, közlésekben eléri,

illetve meghaladja a 10%-ot. (3) Tünetei a lokalizációtól és a csontvelő betegség jelenlététől függően rendkívül változatosak.

Esetismertetés

Körtörténet

A lánygyermek I/I zavartalan terhességből, terminusra, per vias naturales született 3280 gramm súllyal. Anyai B csoportú *Streptococcus* pozitivitás, emelkedett CRP miatt iv. antibiotikum kezelésben részesült. Cardiorespiratoricus adaptációja eseménytelen volt. 3 hetes korában az orcákon crusta lacteanak véleményezett tünetek jelentkeztek. 2 hét elteltével progrediáló bőrtünetek, láz, felsőlégúti hurut, pyuria, táplálási nehezítettség miatt került felvételre a területileg illetékes gyermekgyógyászati osztályra, ahol iv. antibiotikum terápiát indítottak.

Fizikális vizsgálat

Felvételekor arcán, nyakán, a mellkas felső részén és a végtagok distalis területein ujjbegynyi rosetta alakban hólyagokat, középen pörkös területet tartalmazó erythemás plakkok voltak megfigyelhetők (1-2. ábra). Általános állapota rohamosan romlott, tachypnoés, tachycard

lett, CRP értékei folyamatosan 2-300 mg/l-ig emelkedtek, átmenetileg intenzív osztályos ellátást is igényelt, anaemia miatt transzfúzióra szorult.

Vizsgálati eredmények

A bőrtünet alapján elsőként immunbullosis, histiocytosis merült fel, ezért osztályos felvétele másnapján punch biopsziás mintavétel történt. A szövettani vizsgálat MPO, CD68 és lysosym pozitív, blastos morfológiájú, részleges érést mutató myeloid sejtproliferációt – myeloid sarcomát – diagnosztizált (3,4,5,6 ábra). Az infiltrátum sejtjei CD34, CD117, CD1a, T- és B-sejt markerekkel negatív fenotípusúak voltak.



1. ábra

Erythemás udvarral övezett 1cm-es plakk a csuklón

A szövettani eredmény ismeretében komplett haematológiai kivizsgálás indult. A képképző staging vizsgálatok - mellkas, has CT axillaris nyirokcsomó-érintettségét igazoltak. A nyirokcsomó szövettani vizsgálata a nyirokcsomó alapszerkezetét elmosó, elsősorban az interfollicularis régióra lokalizálódó, a bőr infiltrátummal megegyező fenotípusú myeloid tumort talált. Egyidejű csontvelő biopszia blast szaporulat nélküli (<5%) myeloproliferatív és dysplasias vonásokat mutató kóros vérképzést észlelt, perifériás monocytosis és éretlen sejtek nélkül. A csontvelőből végzett cytogenetikai és molekuláris genetikai vizsgálatai (FLT3-ITD-Fms-like tirozin kináz 3 internalis tandem duplikáció, NPM1-nukleofoszin 1, CEBPA) negatívak voltak. Halmozódó epilepsziás görcsrohamai felvetették központi idegrendszeri érintettség lehetőségét is, bár a lumbalis liquor és koponya CT vizsgálata negatív volt.

Terápia

Kezelése az első bőrtünetek megjelenése után 4 héttel, 7 hetes életkorban intrathecalis kemoterápiával kiegészített AML BFM 98 kemoterápiával indult. Kemoterápia alatt *Pseudomonas* és multirezisztens koaguláz negatív *Staphylococcus* sepsis miatt hónapokig rifampicin kezelést kapott. Bőrtünetei a kezelés megkezdését követően prompt eltűntek. Az első négy blokk után, komplett haematológiai remisszióban, busulphan-fludarabin kondicionálás után 6.5 hónapos életkorban, MUD (mismatch:10/10) perifériás vér haemopoeticus őssejtátültetésen esett át gyors megtapadással. Súlyos korai szövődménye nem volt. Négy és fél éve 100% kimerizmussal komplett remisszióban van, testileg, szellemileg jól fejlődik, GVHD-ra utaló tünetei nincsenek.

Megbeszélés

A myeloid sarcomát elsőként 1812-ben Allan Burns, skót sebész írta le az orbitában. 1853-ban nevezték el chloromanak (ógörög χλωρός – zöldellő) a tumorsejtek citoplazmájában levő myeloperoxidáz okozta zöldes



2. ábra

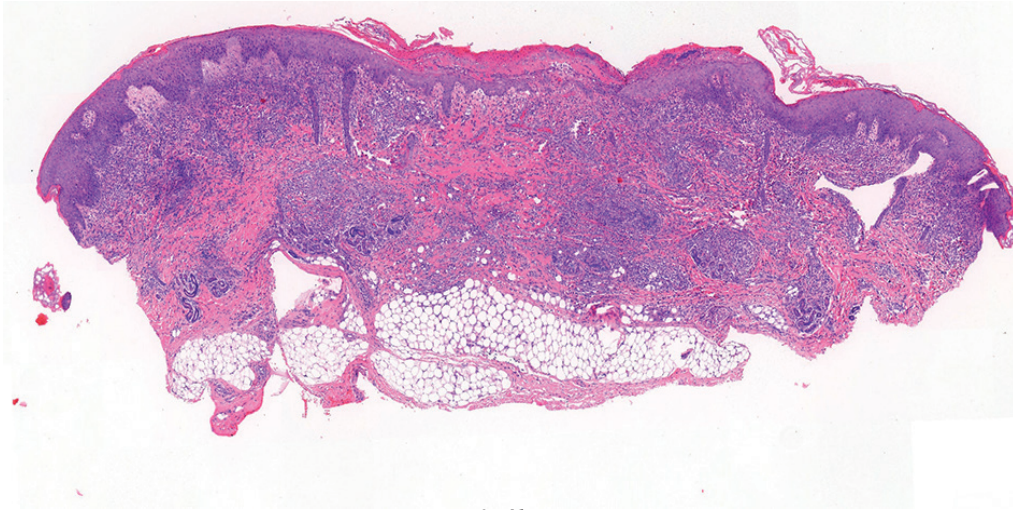
Középen erodált ujjbegynyi erythemás plakkok az arcon színárnyalata miatt. 1902-ben Dock és Warthin fedezték fel a chloroma és az akut leukaemia közötti kapcsolatot. 1967-ben Rappaport chloroma helyett a granulocytar sarcoma elnevezést javasolta, mivel a daganatok egyharmada nem zöld, hanem sűrű, fehér vagy barna színű (1).

A myeloid sarcoma myeloid eredetű éretlen sejtekből felépülő extramedullaris, a csontvelőt kivéve, bármely szervben előforduló, soliter, vagy multiplex, makroszkópos daganatot formáló, AML ekvivalens tumor. Megjelenhet de novo (csontvelőmegbetegedés nélkül, vagy megelőzve azt) AML-hez - leggyakrabban, és krónikus myeloproliferatív neoplasiához vagy myelodysplasiás szindrómához társulva, illetve akut myeloid leukaemia relapsusaként is (4). Az extramedullaris szervek leukaemiás infiltrációjától a destruktív, tumoros masszát képező, soliter vagy multiplex lokális megjelenés, az extramedullaris vérképzéstől pedig az érés gátlás és az egyvonalas megjelenés különbözteti meg. A myeloid sarcoma molekulárbiológiai eltéréseiről jelenleg alig van ismeretünk. A blastok extramedullaris szövetekben történő felhalmozódásának oka nem teljesen ismert. Feltételezések szerint a myeloid sarcoma kialakulásában szerepet játszik, hogy a leukaemiás sejtek homing szignáljainak expressziója az extramedullaris helyeken a csontvelővel összehasonlítva aberráns (6).

Elsősorban idősebb férfiak betegsége. Myeloid sarcoma felnőttkori AML-ban kevesebb, mint 10%-ban észlelhető, gyermekekben gyakoribb. Extramedullaris relapsus gyakrabban fordul elő transzplantált betegekben, mint kizárólag kemoterápiával kezeltékben. (13) Gyakorisága az összes AML relapsus 7-46%-a. Kockázata magasabb M4 és M5 típusú AML, továbbá 5q, 7q deléción és FLT-3 mutáció esetén (15). A krónikus GVHD esetleges negatív hatása továbbra is vita tárgya. Egyes feltételezések szerint a csontvelőn kívüli alacsonyabb C8+ T sejt szám lenne felelős e területeken a GVHD-ből eredő jótékony graft versus leukaemia hatás csökkenéséért (12).

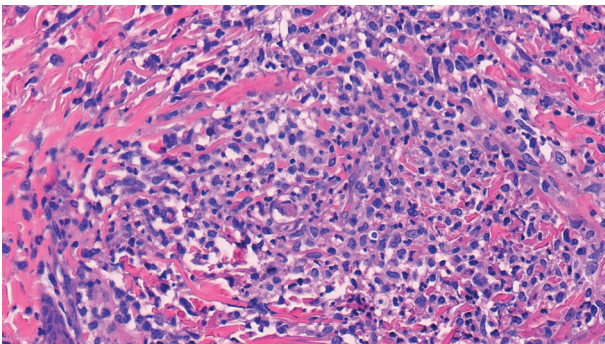
Myeloid sarcoma bármely szervben kialakulhat, leggyakrabban a bőr, a lágyszövetek, a csont, a nyirokcsomók, a gyomor-bélrendszer és a herék érintettek (3). A fejnyak régióban (9), az orbitában, a koponyacsontokon, a paranasalis sinusokban ritkán jelentkezik (14).

Gyermekekben a bőr a leggyakrabban érintett szerv, esetünkben is az első tünetek az arcon és a nyakon voltak



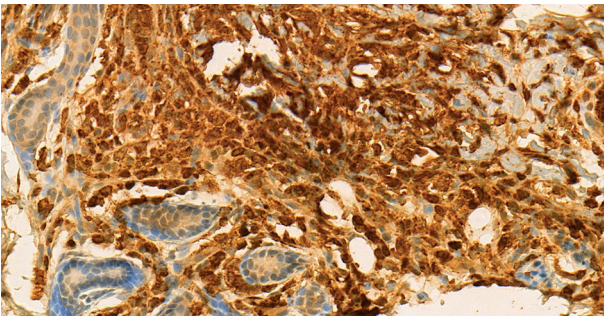
3. ábra

A felszín szakaszosan pörk borítja, a dermis felszínes részében szalagszerű, a mély dermisben függelékek köré rendeződő sűrű infiltrátum (HE, 20x)



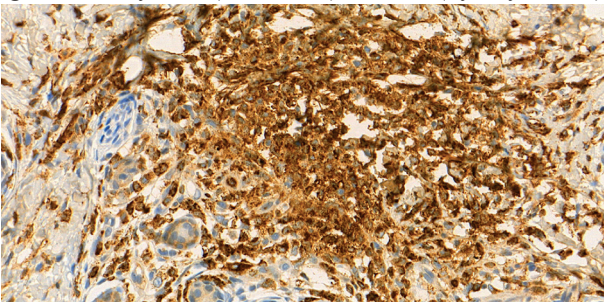
4. ábra

Az infiltrátum sejtjei éretlen blastok és behúzott magkontúrú atípusos közepnyagy sejtek (HE, 40x).



5. ábra

Az éretlen morfológiájú sejtek lysosym pozitívak, igazolva a myeloid (csontvelői) eredetet (Lysosym, 40x).

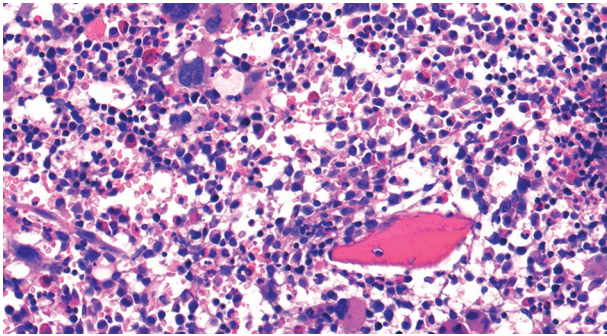


6. ábra

Az éretlen morfológiájú sejtek myeloperoxidáz pozitívak, igazolva a myeloid (csontvelői) eredetet (MPO, 40x)

láthatók. Congenitalis leukaemiában leukaemia cutis 25-30%-ban észlelhető, AML-ben szenvedő gyermekekben 10-15%-ban (7), míg gyermekkori ALL-ben mindössze 1-3%-ban. (13) Gyermekekben a központi idegrendszer és az orbita érintettsége sem ritka. (8) Orbita érintettség leginkább M2, M4 és M5 AML-ban várható (9). Esetünkben a betegség de novo MS-szerűen indult, gyorsan progrediáló multiplex bőrtumorral, de a haematológia kivizsgálás nyirokcsomó MS-t is igazolt, a csontvelőben pedig myelodysplasiás szindróma/congenitalis myeloproliferatív neoplasmát (MDS/CMPN), mely az anaemián kívül nyilvánvaló tüneteket, perifériás sejtszám eltéréseket nem okozott. Az egyidejűség miatt azonban az MS-t az MDS/CMPN extramedullaris blastos transzformációjaként is értelmezhetjük. Központi idegrendszeri érintettség is felmerült, de a CT térfoglaló elváltozást nem látott, és a liquor flow sem detektált aberráns meningealis populációt, ezért a MS kritériumát a központi idegrendszeri tünetek nem elégítették ki.

A MS változatos előfordulásának és tüneteinek köszönhetően komoly diagnosztikai kihívás, különösen a csontvelőeltérés nélküli, vagy azt megelőző esetekben (5). A diagnózis biopsziát követő szövettani vizsgálaton alapul. A myelo-monocyter eredet igazolására a formalin fixált beágyazott anyagokon a CD45, CD68, CD163, CD43, CD33 markerek kombinációja a leghasznosabb, míg az éretlenség a morfológián kívül CD34, CD117, CD99, CD56 antitestekkel igazolható (18). CD34, CD117 negativitás nem szól MS ellen. A blastok nem feltétlenül hordozzák az előbbi markereket, pl. a monoblastok, promonocyták gyakran negatívak (10). Differenciál diagnosztikai szempontból ki kell zárni a high grade lymphoid tumorokat, a plasmocytoid dentritikus sejt tumor, a kis kék kereksejtes tumorok közé tartozó entitásokat, illetve gyermekkorban elsősorban a rhabdomyosarcomát (18). Csontvelő betegség hiányában, fixált anyagból diagnosztizált MS esetén törekedni kell újabb, friss, natív mintavételre (aspiráció), hogy áramláscytometria, cytogenetikai és molekuláris vizsgálatokra is mód legyen, mert a MS inkább az AML sajátos klinikai formájának, semmint önálló entitásnak tekinthető (15). Jelentős százalékban besorolható valamelyik AML csoportba,



7. ábra

Kierő vérképzés megtartott sejtarányokkal, 6.5 hónapos korban csontvelő, (HE, 40x)

melyek közül a t(8;21), inv16-os MLL génátrendeződéssel járó akut leukaemiák a leggyakoribbak (11). Beágyazott anyagból FISH vizsgálattal meghatározható a MS genotípusa. Az esetek 55%-ában mutatható ki elsősorban 7-es, 16-os, 8-as, 4-es, 11-es 5-ös, 20-as kromoszóma eltérés, saját esetünkben egyik sem volt igazolható. Betegünknek a csontvelőből végzett cytogenetikai és molekuláris genetikai vizsgálatai (FLT3-ITD- Fms-like tirozin kináz 3 internalis tandem duplikáció, NPM1-nukleofozmin 1, CEBPA) szintén negatívak voltak (16). Myeloid sarcomában sem gyermek sem felnőtt betegek számára nem áll rendelkezésre terápiás algoritmus. Nincsenek prospektív vizsgálatok, így az ajánlásokat felnőttek retrospektív vizsgálatai alapján állították össze (5).

Myeloid sarcomában, izolált esetben is a lehető leghamarabb el kell kezdeni az akut myeloid leukaemiában alkalmazott konvencionális kemoterápiát (standard daunorubicin és citarabin, majd nagy dózisú citarabin) (13). Nem kellő válasz esetén konszolidációs terápiaként sugárkezelés mérlegelhető, de csecsemőnél ez nem jön szóba. Remisszió esetén haemopoeticus őssejt transzplantáció javasolt (17), mert kezeletlen esetben a myeloid sarcoma kivétel nélkül akut leukaemiába progrediál és AML-ban az allogén transzplantáció a bizonyítottan kuratív kezelési opció.

Saját esetünkben, mely MDS/CMPD mellett kialakult bőr és nyirokcsomó MS sarcoma volt, a gyermek elsőként 4 ciklus intrathecalis kemoterápiával kiegészített AML BFM 98 kezelésben részesült majd 6.5 hónapos életkorban, komplett haematológiai remisszióban MUD allogén haemopoeticus őssejtátültetésen esett át. Az eltelt 4.5 év során az alapbetegség manifesztációja nem volt megfigyelhető, betegünk véképe és csontvelői képe minden vizsgálat alkalmával intaktnak bizonyult (7. ábra).

Összefoglalás

A MS ritka, AML ekvivalens megbetegedés. Leukaemiás megjelenés nélküli formáiban, különösen gyermekekben, akikben a lefolyás gyakran agresszívabb a felnőttkori eseteknél, a korai biopszia és a gyors immunhisztokémiai vizsgálaton alapuló diagnosztika a sikeres kezelés alapfeltétele, melyet komplett haematológiai kivizsgálás kell, hogy kövessen AML-nek

megfelelő kezeléssel. Esetünket a myeloid sarcoma igen ritka újszülöttkori de novo formája, a hosszú, 4.5 éves követési idő és a progressziómentes túlélés miatt tartottuk közlésre érdemesnek.

IRODALOM

1. Samborska M., Derwich K., Skalska-Sadowska J. és mtsai.: Myeloid sarcoma in children - diagnostic and therapeutic difficulties. *Contemp Oncol.* (2016) 20 (6), 444–448.
2. Narayanan G., Sugeeth M.T., Soonan L.V.: Mixed Phenotype Acute Leukemia Presenting as Leukemia Cutis. *Case Rep Med.* (2016) 107 (9), 65–69.
3. Siraj F., Kaur M., Dalal V. és mtsai.: Myeloid sarcoma: a report of four cases at unusual sites. *Ger Med Sci.* (2017) 15, 1–3.
4. Rénard C., Girard S., Pracros J.P. és mtsai.: Granulocytic sarcoma, a diagnostic challenge: 3 pediatric cases. *Arch Pediatr.* (2010) 17, 149–53.
5. Aboutalebi A., Korman J.B., Sohani A.R. és mtsai.: Aleukemic cutaneous myeloid sarcoma. *J Cutan Pathol.* (2013) 40 (12), 996–1005.
6. Hurley M.Y., Ghahramani G.K., Frisch S. és mtsai.: Cutaneous myeloid sarcoma: natural history and biology of an uncommon manifestation of acute myeloid leukemia. *Acta Derm Venereol.* (2013) 93, 319–24.
7. Choi J.H., Lee H.B., Park C.W. és mtsai.: A case of congenital leukemia cutis. *Ann Dermatol.* (2009) 21, 66–70.
8. Wakusawa C., Fujimura T., Hashimoto A. és mtsai.: Myeloid sarcoma in a one-month-old infant. *Case Rep Dermatol.* (2011) 3 (3), 219–222.
9. Roby B.B., Drehner D., Sidman J.D.: Granulocytic sarcoma of pediatric head and neck: an institutional experience. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* (2013) 77, 1364–6.
10. Yılmaz A.F., Saydam G., Sahin F. és mtsai.: Granulocytic sarcoma: a systematic review. *Am J Blood Res.* (2013) 3, 265–70.
11. Zhang X.H., Zhang R., Li Y.: Granulocytic sarcoma of abdomen in acute myeloid leukemia with inv(16) and t(6;17) abnormal chromosome: case report and review of literature. *Leuk Res.* (2010) 34, 958–61.
12. Tsimberidou A.M., Kantarjian H.M., Wen S.: Myeloid sarcoma is associated with superior event-free survival and overall survival compared with acute myeloid leukemia. *Cancer.* (2008) 113, 1370–8.
13. Ando T., Mitani N., Matsunaga K.: Gemtuzumab ozogamicin therapy for isolated extramedullary AML relapse after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Tohoku J Exp Med.* (2010) 220, 121–6.
14. Johnston D.L., Alonzo T.A., Gerbing R.B. és mtsai.: Superior Outcome of Pediatric Acute Myeloid Leukemia Patients with Orbital and CNS Myeloid Sarcoma: A Report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* (2012) 585, 19–24
15. Rénard C., Girard S., Pracros J.P. és mtsai.: Granulocytic sarcoma a diagnostic challenge: 3 pediatric cases. *Arch Pediatr.* (2010) 17, 149–53
16. Aboutalebi A., Korman J.B., Sohani A.R. és mtsai.: Aleukemic cutaneous myeloid sarcoma. *J Cutan Pathol.* (2013) 40 (12), 996–1005.
17. Yoo S.W., Chung E.J., Kim S.Y. és mtsai.: Multiple extramedullary relapses without bone marrow involvement after second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Pediatr Transplant.* (2012) 16, 125–9.
18. Kudva R., Monappa V., Solanke G. és mtsai.: Myeloid sarcoma: A clinicopathological study with emphasis on diagnostic difficulties. *JCRT* (2017) 13 (6), (989-993).

Érkezett: 2020.08.11.

Közlésre elfogadva: 2020.08.28.