

## Pyoderma háttérben diagnosztizált chronicus myelomonocyter leukaemia – Esetismertetés

### Chronic myelomonocytic leukemia behind pyoderma

DALMÁDY SZANDRA DR.<sup>1</sup>, BOTTYÁN KRISZTINA DR.<sup>1</sup>, VARGA ERIKA DR.<sup>1</sup>,  
KOROM IRMA DR.<sup>1</sup>, KRENÁCS LÁSZLÓ DR.<sup>2</sup>, BAGDI ENIKŐ DR.<sup>2</sup>,  
ADAMKOVICH NÓRA DR.<sup>3</sup>, KEMÉNY LAJOS DR.<sup>1</sup>, OLÁH JUDIT DR.<sup>1</sup>

SZTE ÁOK Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika,  
Szeged, Magyarország<sup>1</sup>,  
Daganatpatológiai és Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium, Szeged, Magyarország<sup>2</sup>,  
SZTE ÁOK Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai  
Központ, Haematológiai Osztály, Szeged, Magyarország<sup>3</sup>

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A malignus haematológiai betegségek igen gyakran szövődnek változatos bőrtünetekkel, létrehozva specifikus (leukaemia cutis) és aspecifikus bőrléziókat (pl.: paraneoplasticus leukaemia-asszociált szindróma). Szerzők egy 51 éves nőbeteg esetét ismertetik, akinek a pár hét alatt kialakult, pyodermának vélt bőrtüneteinek háttérben – az elvégzett rutin labor, valamint hisztológiai és molekuláris genetikai vizsgálatok segítségével – chronicus myelomonocyter leukaemia diagnózisát állították fel. Az eset bemutatásával a szerzők arra hívják fel a figyelmet, hogy néha a banálisnak tűnő bőrtünetek háttérben súlyos kórállapotok bújhatnak meg. A helyi kezelésekre nem reagáló szokásosnak tűnő bőrtünetek esetén a rutin laboratóriumi vizsgálatoknak mindenképpen létjogosultságuk van, mivel a szisztémás betegségek felismerését és a pontos diagnózis felállítását ezek elősegítik.

#### SUMMARY

Malignant haematological disorders usually occur with various skin symptoms creating specific (leukemia cutis) and non-specific skin lesions (for example paraneoplastic leukemia-associated syndromes). We report a case of a 51-year-old female who has been suffering from skin lesions for a few weeks, mimicking pyoderma. Associated with these atypical skin lesions, chronic myelomonocytic leukemia was confirmed with histological and molecular genetic tests. This case reveals that common cutaneous skin lesions could be markers of underlying severe diseases. Therapy – resistant cutaneous symptoms warrant further histological verification and examinations. With the presentation of this case, we wanted to emphasize the importance of routine examinations, particularly in the cases of local treatment – resistant skin lesions. Results from routine laboratory tests can raise the possibility of underlying systemic disease and can help to set up the right diagnosis.

#### Kulcsszavak:

leukaemia cutis - chronicus myelomonocyter leukaemia

#### Key words:

leukemia cutis - chronic myelomonocytic leukemia

Belgyógyászati kórképek számos formája okoz specifikus (elsődleges) és aspecifikus (másodlagos vagy reaktív) tüneteket a bőrön. Társulhatnak immunológiai, daganatos, haematológiai, endokrinológiai vagy fertőző betegségekhez is. Jelen közleményben egy pyodermával szövődött haematológiai betegség kapcsán hívjuk fel a figyelmet az onkológiai éberségre, és összefoglaljuk a gyakorlat szempontjából fontos ismereteket.

#### Esetismertetés

Az 51 éves nőbeteg testszerte megjelenő, több mint 2 hónapja kialakult és helyi kezelése mellett szóródó, hevesen viszkető, égő érzéssel kísért pyodermának imponáló bőrtünetek miatt vettük fel osztályunkra. A beteg társbetegségei közül kiemelendő az inzulinnal kezelt 2-es típusú cukorbetegség, hipertónia, schizoaffectiv zavar, cervicobrachialis szindróma és a lumboischialgia. Anamnézisében egyre fokozódó gyengeség, láz, valamint impetigo és scabies miatti több hetes bőrgyógyászati kezelés szerepelt. Osztályos felvételekor



1. ábra

A dekoltázs bőrén 2-4 mm átmérőjű, gyulladt, excoriált, helyenként pörkkel fedett papulák láthatók



2. ábra

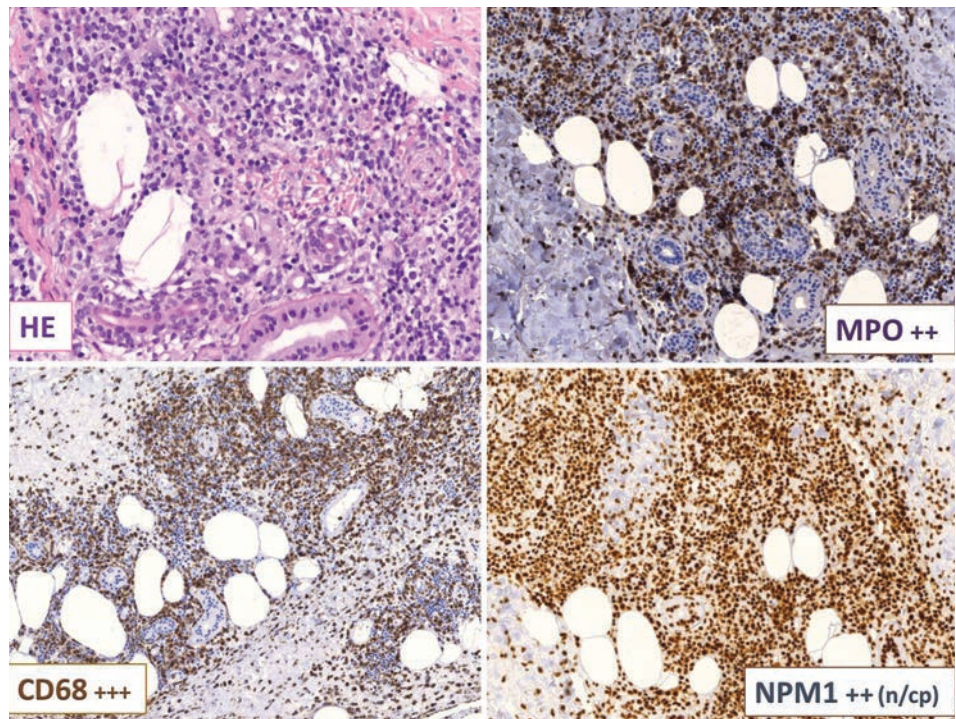
Az alkaron kissé multiforme karakterű, virágágszerűen előemelkedő plakkok és pörkkel fedett eróziók jelentkeztek

az arcon, a szájzug körül, a törzsön, mellkason, végtagokon elszórtan több igen fájdalmas, 2-4 mm átmérőjű, gyulladt, excoriált, helyenként pörkkel fedett papula és plakk uralta a klinikai képet. A multiforme karakterű, virágágszerűen előemelkedő plakkok területén néhol zavaros bennéjú hólyagok is felfedezhetők voltak (1., 2. ábra). Fenti bőrtüneteken kívül a hónaljban egy fájdalmas csomót tapintottunk, és conjunctivitis színesítette a klinikai képet.

Rutin laboratóriumi és bakteriológiai vizsgálatokat végeztünk, valamint helyi antiszeptikus kezelést kezdtünk. A vizsgálatok során feltűnően magas vörösvértest-süllyedést (113 mm/h), súlyos vérszegénységet (hemoglobinn: 61 g/l, hematokrit: 18%) és jelentős thrombocytopeniát (48 G/l) találtunk, azonban az összes fehérvérsejtszámában nem volt eltérés (8,47 G/l). Az LDH értéke ugyan normál tartományon belüli volt (LDH: 488 U/l), azonban a vérképben tapasztalt szokatlanul magas monocytaszám (3,18 G/l) alapján kenetellenőrzés történt, melynek során a monocyták mellett változatos morfológiájú atypusos lymphocyták is ábrázolódtak. Bakteriológiai vizsgálatok húgyúti fertőzés mellett egy felszíni pustulából történt leoltás tenyésztési eredménye alapján *Staphylococcus aureus* fertőzést is igazoltak. A fenti fertőzések miatt antibiotikum (ciprofloxacin 2x500 mg per os) kezelést vezetünk be, és a beteg anaemiáját transzfúzióval rendeztük. A talált vércélpertérések miatt haematológussal is konzultáltunk. Közben a kivizsgálás folytatásaként a tünetes bőrből sebészeti mintavétel történt szövettani értékelés céljából. Mivel a histopathológiai vizsgálat kifejezett mononuclearis sejt beszűrődést igazolt a bőrben, emellett a vércélpertérés mind az akut leukaemia, mind a chronicus myeloproliferatív betegség fennállásának lehetőségét felvetette, ezért diagnosztikus csontvelői biopsziára is sor került.

A bőr szövettani vizsgálata során (3. ábra) az irhában, a subcutisba betérjedő perivascularis, periappendicularis megjelenésű mononuclearis beszűrődést találtunk. Citomorfológiailag a laesionalis sejtek a lymphocytáknál mérsé-

keltlen nagyobb, túlnyomórészt indentált magvú, jól kivehető cytoplasmájú atypusos myeloid sejteknek feleltek meg. Immunmorfológiai vizsgálattal ezek a myeloid sejtek homogén, erős CD68 pozitivitást mutattak részleges myeloperoxidáz (MPO) koexpresszióval. A nucleophosmin-1 fehérje (NPM1) a laesionalis sejteknek megfelelően nuclearis és cytoplasmaticus festődést adott, ami NPM1c mutáció jelenlétét támogatta. A csontvelőben 80%-os cellularitás mellett a magas sejtek 60%-a legalább atypusos myeloid sejt volt, mely az erythropoesist is nagymértékben háttérbe szorította. (A CD34 prekursor sejtek száma elhanyagolható volt.) Az atypusos myeloid sejtek jelenléte, azok myeloperoxidáz (MPO) és CD68 koexpressziója, valamint az immunmorfológiai és a molekuláris genetikai eredmények (a JAK2 és BCR-ABL PCR vizsgálatok negatívak) a myelo-



3. ábra

Hematoxilin-eozin (HE) festéssel a kifehélyesedett hám, valamint az irhában és a subcutisba betérjedő perivascularis és periappendicularis mononuclearis beszűrődés látható. Elszórtan atypusos myeloid sejtek és a hám felett nagyszámú baktérium is felfedezhető. Immunmorfológiai vizsgálattal a nucleophosmin-1 fehérje (NPM1) nuclearis és cytoplasmaticus festődést, a sejtek részleges myeloperoxidáz (MPO) koexpressziót és homogén, erős CD68 pozitivitást mutatnak



dysplasias/myeloproliferatív neoplasia, chronicus myelomonocyter leukaemia, CMML-1-es típusát igazolták. Az NPM1c mutáció a bőrinfiltrációban is kimutatható volt.

Az első klinikai észlelésüinktől számított 2 héten belül a pontos, molekuláris biológiai eredményekkel alátámasztott diagnózist sikerült felállítanunk, és ennek értelmében a beteget további kezelések céljából a haematológiára irányítottuk. A beteg bőrtünetei helyi anti-septicum és lokális steroid kezelés alkalmazása mellett lassú javulást mutattak. Ezt követően a páciens rendszeres ellenőrzése a SZTE II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ Haematológiai Osztályán történt, ahol számos alkalommal részesült transzfúzióban. Kezdetben a szövettani és immunfenotípiázálással nyert adatok alapján specifikus haematológiai kezelést nem tartottak szükségesnek. Az egyre gyakoribbá vált pneumóniás epizódok miatt 2014 novemberében elvégzett flow cytometriás vizsgálat azonban már felvetette az alapbetegség blastos transzformációjának lehetőségét, a beteg viszont sem az ismételt csontvelővizsgálatba, sem a megajánlott kemoterápiába nem egyezett bele.

## Megbeszélés

A vérképzőszervek malignus proliferációi igen sokszínű képet mutathatnak a kültakarón, közülük a leukaemiák különböző formái társulnak gyakran bőrtünetekkel. A nem specifikus bőrléziókat a malignus alapbetegség talaján létrejött szövődmények és a paraneoplasztikus leukaemia-asszociált szindrómák hozzák létre. A neutropenia következtében bőrfertőzések, a thrombocytopenia miatt pedig bevérzések jelennek meg. A leukaemiához társult szindrómák közül a leggyakoribbak a cutan vasculitisek és a neutrophil dermatosisok (Sweet-szindróma, pyoderma gangrenosum, subcornealis pustularis dermatosis, erythema elevatum diutinum) (1-3).

Leukaemiában a malignus haemopoeticus sejtek okozta specifikus bőrinfiltrációt összefoglaló néven „leukaemia cutis”-nak nevezzük, mely megjelenhet viszkető, fájdalmas macula, papula, plakk vagy nodus, ritkábban fekély vagy haemorrhagias bulla klinikai képében. A leukaemiás sejtek általában perivascularisan, periadnexalisan helyezkednek el, de beszűrhetik a kötőszövetet és a subcutan zsírszövetet is. Ritkán, az érfalak érintettsége esetén, leukaemiához társult specifikus vasculitis is létrejöhet. Bőrinfiltrációt mind a myeloid, mind a lymphoid sejtvonal malignus elfajulásainál láthatunk: akut (AML) és chronicus myeloid leukaemia (CML), T- és B-sejtes lymphoblastos leukaemia/lymphoma, myelodysplasiás szindróma (MDS) és a kevert myeloproliferatív szindrómák (MPN/MDS) egyaránt járhatnak különféle kísérő bőrléziókkal. AML esetében a sejtek általában nagyok, ovális sejtmaggal és basophil citoplazmával bírnak. CML-nál változatos morfológiájú és kierésű sejteket találhatunk (1-6).

A chronicus myeloid leukaemiák közül a myelomonocyter forma (CMML) ritka kórkép, az incidenciája 1:100000-ra tehető évente. Az atypusos chronicus myeloid leukaemia (ACML), a juvenilis myelomonocyter leukaemia (JMML) mellett a CMML is a myelodysplasticus szindróma/myeloproliferatív betegségek (MDS/MPN) csoportjába sorolható. Perifériás monocytosis (>1 G/l), a Philadelphia kromoszóma és BCR-ABL fúziós gén negativitásával és az esetek egy részében a PDGFRB (Platelet-Derived Growth Factor Receptor Beta) gén defektusával jár.

Legalább egy myeloid sejtvonalat érint, és a blast sejtek aránya mind a periférián, mind a csontvelőben kevesebb, mint 20%. A CMML a perifériás vérben található kóros myeloblastok arányától függően 2 típusba sorolható. Az 1-es típusban (CMML-1) a perifériás vérben kevesebb, mint 5% a myeloblast, a csontvelőben pedig kevesebb, mint 10%, míg a 2-es típusban (CMML-2) 5-20% a periférián és 10-20% a csontvelőben a myeloblastok aránya (7-10). A diagnózis felállítása a klinikai kép, a laboratóriumi vizsgálati eltérések és a csontvelő hisztológia együttes értékelésével lehetséges, a pontos specifikáláshoz flow cytometriás vizsgálat elvégzésére is szükség van (9).

A CMML férfiakban gyakoribb, általában 55-60 éves korban jellemző és 20%-ban véletlen folytán kerül felismerésre. Leggyakrabban vérzést, hasi panaszokat, fertőzéseket, valamint pericardiális-, pleurális-érintettséget, hepato-, splenomegáliát, bőr- és gingiva beszűrtséget okozhat, mindemellett általában mindhárom vérképző sejtvonal érintett. Ritkán autoimmun vasculitissal és arthritissel is társulhat. CMML esetében a bőr érintettsége nagyon ritka. Az első bőr infiltrációval járó CMML-ás esetet *Duguid és munkatársai* írták le 1983-ban (11). Leggyakrabban bevérzéseket, maculopapulosus bőrelváltozásokat, bőrfertőzéseket láthatunk az érintett betegeken. Irodalmi adatok arra engednek következtetni, hogy a bőrinfiltráció prognosztikai jelentőséggel bírhat, és jelezheti az akut leukaemiába való átalakulást és a blastos transzformációt is. Szakirodalomból ismert, hogy a bőrléziók egyrészt hamarabb megjelenhetnek, mint a laboratóriumi eredményekben látható perifériás monocytosis, másrészt utalhatnak az agresszív kórlefolásra is (8, 12-14).

Összességében a CMML igen rossz prognózisú betegség, melynél a csontvelő- vagy az őssejt-transzplantáció nyújtja a legtöbb reményt a gyógyulásra. A prognózist elsősorban a perifériás és csontvelői blast arány határozza meg (7), de az anaemia mértéke, a fehérvérsejtek száma és a belszervek érintettsége is jelentős befolyásoló tényezők. A betegség 15-30%-ban akut leukaemiába transzformálódhat, és ekkor az átlagos túlélés idő mindössze 24-36 hónapra csökken (15).

Az eset ismertetésével felhívjuk a figyelmet, hogy néha a banálisnak tűnő bőrtünetek háttérben súlyos kórállapotok bújhatnak meg. A helyi kezelésekre nem reagáló, makacs bőrtünetek esetén a rutin laboratóriumi vizsgálatoknak – mint például a vérkép – mindenképpen létjogosultsága van, és nem hagyható el a szövettani mintavétel sem, mely a diagnózis pontosítását és a megfelelő oki kezelések megválasztását elősegíti.

## IRODALOM

1. Varga J., Varga E., Bata-Csörgő Zs. és mtsai.: Leukaemia cutis. (2011) 87, 19-20.
2. Patterson J. W.: Cutaneous infiltrates: Lymphomatous and leukemic. In: Weedon's Skin Pathology. 2nd Ed. (Wneddon D ed.) Elsevier Health Sciences, (2002) 1118-1120.
3. Cho-Vega J. H., Medeiros L. J., Prieto V. G. és mtsai.: Leukemia cutis. Am J Clin Pathol. (2008) 129, 130-142.
4. McCollum A., Bigelow C. L., Elkins S. L. és mtsai.: Unusual skin lesions in chronic myelomonocytic leukemia. South Med J. (2003) 96, 681-684.

5. *Su W. P., Buechner, S. A., Li C. Y.*: Clinicopathologic correlations in leukemia cutis. *J Am Acad Dermatol.* (1983) *11*, 121-128.
6. *Watson K. M. T., Mufti G., Salisbury J. R. és mtsai.*: Spectrum of clinical presentation, treatment and prognosis in a series of eight patients with leukaemia cutis. *Clin Exp Dermatol.* (2006) *31*, 218-221.
7. *Orazi A. B.J., Germing U. és mtsai.*: Chronic myelomonocytic leukemia. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, editor. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC Press. (2008) 76-81.
8. *Mathew R. A., Bennett J. M., Liu J. J. és mtsai.*: Cutaneous manifestations in CMML: Indication of disease acceleration or transformation to AML and review of the literature. *Leuk Res.* (2012) *36*, 72-80.
9. *Orazi A., Germing U.*: The myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms: Myeloproliferative diseases with dysplastic features. *Leukemia.* (2008) *22*, 1308-1319.
10. *Emanuel P. D.*: Juvenile myelomonocytic leukemia and chronic myelomonocytic leukemia. *Leukemia.* (2008) *22*, 1335-1342.
11. *Duguid J. K., Mackie M. J., McVerry B. A.*: Skin infiltration associated with chronic myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol.* (1983) *53*, 257-264.
12. *Dyachenko P., Rozenman D., Bennett M.*: Unusual skin and testicular lesions in a patient with CMML. *Eur J Intern Med.* (2006) *17*, 290-291.
13. *Pont V., Miquel F. J., Grau T. C. és mtsai.*: Skin involvement in chronic myelomonocytic leukaemia as a predictor of transformation into acute myeloid leukaemia. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2001) *15*, 260-262.
14. *Avivi I., Rosenbaum H., Levy Y. és mtsai.*: Myelodysplastic syndrome and associated skin lesions: A review of the literature. *Leuk Res.* (1999) *23*, 323-330.
15. *Motllo C., Xicoy B., Sancho J. M. és mtsai.*: Massive skin infiltration followed by central nervous system infiltration in a patient with chronic myelomonocytic leukemia. *Med Clin (Barc).* (2010) *135*, 186-187.

Érkezett: 2015. 05. 26.

Közlésre elfogadva: 2015. 06. 15.