

Гранулоцитни сарком фемура код болеснице с акутном мегакариобластном леукемијом

Наташа Чоловић^{1,2}, Андрија Богдановић^{1,2}, Ана Видовић^{1,2}, Маја Перуничкић-Јовановић¹, Милица Чоловић^{1,2}

¹Клиника за хематологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

²Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Гранулоцитни сарком (хлором, мијелобластом) бележи се у 3-7% акутних мијелоидних леукемија. То је локализовани тумор састављен од незрелих леукемијских ћелија. Најчешће се јавља код болесника са М2, М4 и М5 подтипом акутне мијелоидне леукемије.

Приказ болесника Болесница стара 58 година разболела се у новембру 2009. године; имала је болове и оток десне натколенице. Два месеца касније задобила је дислоцирани патолошки прелом, а нађене су и бројне остеолитичне промене у десном фемуру. Имунохистохемијском анализом биоптата туморских промена утврђено је да је реч о мегакариобластном гранулоцитном саркому који је CD31+, F-XIII+, CD34-, FVIII+ + +, S100-, aktin-, EMA+, Bcl2+, CD43+, с позитивним пролиферативним маркером Ki-67 у више од 50% ћелија. Цитолошким прегледом аспирата коштане сржи и имунофенотипизацијом ћелија дијагностикована је акутна мегакариобластна леукемија. Ток болести је био брз и болесница је умрла пре примене хемиотерапије, пет месеци од почетка болести.

Закључак Гранулоцитни сарком је екстрамедуларна локализација накупине леукемијских ћелија која може да претходи, да се јави истовремено с клиничком сликом леукемије или да буде једина манифестација болести. Дијагноза се може поставити само имунохистохемијском анализом.

Кључне речи: гранулоцитни сарком; мегакариобластна леукемија; имунохистохемија

УВОД

Гранулоцитни саркоми су екстрамедуларни тумори који се састоје од незрелих мијелоидних ћелија. Бурнс (*Burns*) [1] га је први пут описао 1811. године, а пошто је тумор, због мијелопероксидазе у ћелијама, био зеленкасте боје, Кинг (*King*) [2] му је 1853. године дао назив „хлором”. Пошто нису сви мијелоидни тумори зелене боје, касније је прихваћен назив „мијелобластом” или „гранулоцитни сарком” [3]. Тумор може да претходи настанку акутне леукемије, да буде компликација постојеће леукемије или да се јави као једина манифестација болести [4, 5, 6]. Најчешће се јавља као изоловани тумор, мада је на аутопсијама утврђен већи број тумора код болесника с акутизацијом хроничне мијелоидне леукемије [7]. Гранулоцитни сарком може да се јави у било којем делу тела, а клиничка слика болести зависи од локализације тумора.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесница стара 58 година лечена је у Ортопедској болници „Бањица” због патолошког прелома фемура са бројним остеолитичним променама у фемуру (Слика 1). Због леукоцитозе, урађена је цитолошка анализа аспирата коштане сржи на основу које је утврђено да је реч о акутној леукемији, па је болесница пребачена у Клинику за хематоло-

гију Клиничког центра Србије. На пријему је била непокретна због прелома кости, са едемом десне натколенице и обе потколенице, благо дезоријентисана, фебрилна до 38°C, сивкастожућкасте пребојености коже, с хеморагијским синдромом на местима венепункција. Није било периферне лимфаденопатије, ни органомегалије. Лабораторијске анализе су показале следеће: хемоглобин 93 g/l, тромбоцити 28×10⁹/l, леукоцити 66×10⁹/l (диференцијална леукоцитна формула 28% бласта, промијелоцити 1%, мијелоцити 9%, метамијелоцити 3%, штапасти 3%, сегментовани 42%, еозинофилни 2%, базофилни 1%, лимфоцити 9%, моноцити 2% и 3/100 еритробласта), протромбинско време 59%, PTT 32,7 s. Тестови функције бубрега били су приближно у границама нормалних вредности. Резултати хепатограма били су: AST 128 U/l, алкална фосфатаза 234 U/l, гама GT 172 U/l, лактат-дехидрогеназа 1642 U/l, укупни протеини 51 g/l, албумини 20 g/l, укупни билирубин 23,3 μmol (директни 6,9 μmol/l, индиректни 16,4 μmol/l). Цитолошким прегледом аспирата коштане сржи утврђене су хиперцелуларност и слика акутне леукемије са 50% бласта. Један део бласта је био мијелобластног изгледа типа I и типа II, који су заједно чинили 16% нуклеираних ћелија, док је друга популација крупних бласта имала базофилне цитоплазме са 1-3 нуклеолуса, где су понеки двоједарни чинили 31% и одговарали мегакариобластима. Хистопатолошком и имунохи-

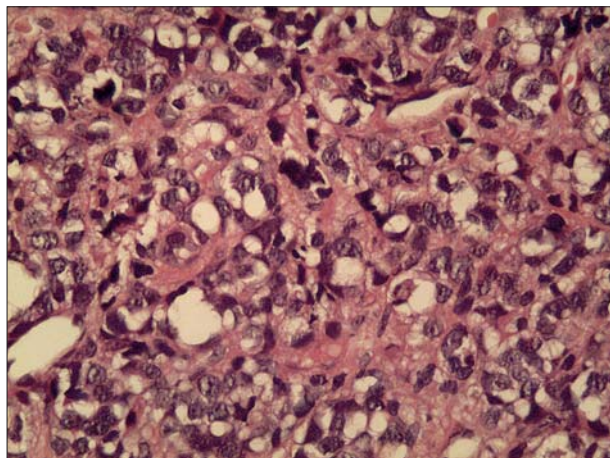
Correspondence to:

Nataša ČOLOVIĆ
Klinika za hematologiju
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 2
11000 Beograd
Srbija
marcolov@sbb.rs

стохемијском анализом биоптата промене на фемуру утврђено је да је реч о мијелобластому са мегакариобластном диференцијацијом са ћелијама следећег имунофенотипа: *CD31++*, *F-XIII++*, *CD34-*, *FVIII+++*, *S100-*, *aktin-*, *EMA++*, *Bcl2++*, *CD43++*, *Ki67* у више од 50% ћелија (Слика 2).

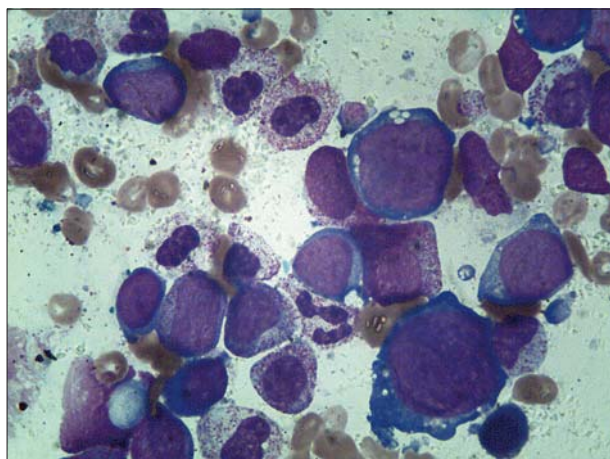


Слика 1. Патолошки прелом са дислокацијом фемура
Figure 1. Pathologic fracture of the femur with dislocation



Слика 2. На хистолошком препарату тумора фемура виде се крупне ћелије бластне морфологије

Figure 2. Large cells of blast morphology on histology of femur tumour



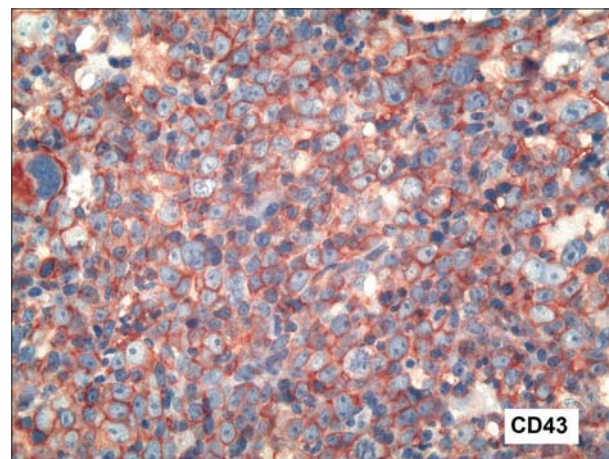
Слика 3. Инфилтрација коштане сржи бластима (Giemsa, $\times 400$)
Figure 3. Infiltration of bone marrow with blasts (Giemsa, $\times 400$)

Имунофенотипизацијом мононуклеарних ћелија коштане сржи проточном цитометријом откривена је атипична популација ћелија следећег имунолошког фенотипа: (*HLA-DR*, *CD34*, *CD71*, *CD117*, *CD13*, *CD33*, *CD11b*, *CD36*, *CD4*, *Cd41a*, *CD42b*, *CD61*, *CD56*)⁺. Структура имунолошког фенотипа је указивала на хетерогену популацију младих ћелија мијелоидне лозе, међу којима је 45% њих било на степену диференцијације између мијелобласта и монобласта (*αMPO-*, *CD34+*, *CD56-*), а 55% њих показивало јасне знаке диференцијације између мегакариобласта и промегакариоцита (*αMPO-*, *CD34+CD41a*CD61+*, *CD42+CD456+*). Резултати имунофенотипизације били су у сагласности са дијагнозом акутне мегакариобластне леукемије, *AML-M7*, *CD56+*. Биопсијом коштане сржи добијен је хиперцелуларан узорак који је био делом некротичан, с обиљем груписаних, полиморфних *CD31+* мегакариоцита и младих ћелија, крупних бласта, оскудне базофилне цитоплазме, крупних једара од којих су нека овална а нека урезана, са 1-2 ситна нуклеолуса. Бласти су били *LCA+*, *HLA-DR+/-*, лизозим *+/-*, *CD43+*, *CD68-*, *CD117+*, *CD31-* (Слике 3 и 4). Морфолошки и имунохистохемијски налаз је потврдио дијагнозу акутне леукемије, али на основу анализе узорка није било могуће прецизно одредити подтип болести.

Код болеснице је, с обзиром на леукоцитозу, започета циторедуктивна терапија литалиром у дози од 2 g дневно. Примењена је и супортивна терапија трансфузијама деривата крви. И поред свих примењених мера, дошло је до погоршања болести и болесница је егзистирала са знацима кардиореспираторне инсуфицијенције и едема плућа пет месеци од почетка болести.

ДИСКУСИЈА

Гранулоцитни сарком је екстрамедуларни тумор састављен од слабо диференцираних мијелоидних ћелија [4, 5]. До увођења имунохистохемије у патолошку дијагностику често је погрешно дијагностикован као запаљењска, малигна болест или лимфом [8]. Данас је диференцијална дијагноза значајно олакша-



Слика 4. Биопсија коштане сржи, ћелије бластног изгледа *CD43+*
Figure 4. Bone marrow with cells of *CD43+* blast appearance

на имунохистохемијском анализом с моноклонским антителима.

Тумор може да се јави у било којем органу и било којем делу тела, у лимфним жлездама, кожи, медијастинуму, дојкама, танком цреву, епидуралном простору, материци, јајницима и мозгу [6, 7, 9]. Често се локализује на лобањи, параназалним синусима, стернуму, ребрима и карлици.

На свежем пресеку макроскопски тумор има зелену боју због мијелопероксидазе у леукемијским ћелијама.

Симптоми болести зависе од анатомске локализације тумора. Гранулоцитни сарком може да буде без симптома и да се случајно открије.

Овај тумор може да се јави код болесника с акутним или хроничном мијелоидном леукемијом, хроничном идиопатском мијелофиброзом, хипереозинофилним синдромом и у правој полицитемији [9]. Може да настане током релапса леукемије или у ремисији болести, да се јави истовремено када и акутна леукемија, а може бити и једина манифестација болести [4, 6]. Обично се развија код особа млађих од 35 и старијих од 65 година [6].

Гранулоцитни саркоми се најчешће јављају у М2, М4 и М5 облику акутне мијелоидне леукемије и код болесника са цитогенетским аномалијама *t(8;21)* и *inv(16)* и са *11q23/MLL* реаранжманом [6, 10]. Значајан број болесника са гранулоцитним саркомом и М2 морфологијом има цитогенетску аномалију *t(8;21)* [6]. У ли-

тератури је описан један случај гранулоцитног саркома орбите код детета с акутном мегакариобластном леукемијом [11].

Анализа леукемијских ћелија наше болеснице показала је позитивност на *CD56* антиген, површински гликопротеин који припада породици ћелијских адхезионих молекула. Ћелије које експримирају овај антиген имају склоност да међусобно адхерирају и да се накупљају у ткиву које експримира исти адхезиони молекул, и то углавном у нервном ткиву. Тако се делимично објашњавају настанак локализованих екстрамедуларних тумора у акутној мијелоидној леукемији и склоност ка локализацији близу костију, у перинеруралним и епидуралним структурама, лобањи, централном нервном систему и сл.

Лечење гранулоцитног саркома је истоветно као и лечење акутне мијелоидне леукемије. Прогноза акутне леукемије, учесталост комплетних ремисија и дужина преживљавања када је заступљен гранулоцитни сарком је гора, а делом зависи од локализације тумора и цитогенетских аномалија [12].

НАПОМЕНА

Овај рад је део пројекта бр. 41004, који финансира Министарство просвете и науке Републике Србије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Burns A. Observations of Surgical Anatomy in Head and Neck. Edinburgh: Thomas Royce; 1811.
2. King A. A case of chloroma. Monthly J Med. 1853; 17:97.
3. Dock G. Chloromas and its relation to leukemia. Am J Med Sci. 1893; 106:152-7.
4. Guermazi A, Nguyen Quoc S, Socie G, Briere J, de Kerviler E, Solal-Caligny P, et al. Myeloblastoma (chloroma) in leukemia: case 1. Granulocytic sarcoma (chloroma) of the breast. J Clin Oncol. 2000; 18:3993-6.
5. Neiman RA, Barcos M, Berard C, Bonner H, Mann R, Rydell RE, et al. Granulocytic sarcoma: a clinicopathologic study of 61 biopsied cases. Cancer. 1981; 48:1426-37.
6. Tallman MS, Hakimian D, Shaw D, Shaw JM, Lissner GS, Russell EJ, et al. Granulocytic sarcoma is associated with the 8:21 translocation in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 1993; 11:690-7.
7. Byrd JC, Edenfield WJ, Shields DJ, Dawson NA. Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: a clinical review. J Clin Oncol. 1995; 13:1800-16.
8. Menasce LP, Banerjee SS, Beckett E, Harris M. Extramedullary myeloid tumour (granulocytic sarcoma) is often misdiagnosed: a study of 26 cases. Histopathology. 1999; 34:391-8.
9. Oliva E, Ferry JA, Young RH, Prat J, Srigley JR, Scully RE. Granulocytic sarcoma of the female genital tract: a clinicopathologic study of 11 cases. Am J Surg Pathol. 1997; 21:1156-65.
10. Johansson B, Fioretos T, Kullendorff CM, Wiebe T, Bekassy AN, Garwicz S, et al. Granulocytic sarcoma in body cavities in childhood acute myeloid leukemias with 11q23/MLL rearrangements. Genes Chromosom Cancer. 2000; 27:136-42.
11. Suttorp M, Polchau H, Kühn B, Löffler H, Rister M. Acute megakaryoblastic leukemia (FAB-M7) in an infant presenting with orbital chloroma and meningeal involvement. Haematol Blood Transfus. 1990; 33:368-73.
12. Byrd JC, Weiss RB, Arthur DC, Lawrence D, Baer MR, Davey F, et al. Extramedullary leukemia adversely affects hematologic complete remission rate and overall survival in patients with *t(8;21)(q22;q22)*: results from Cancer and Leukemia Group B 8461. J Clin Oncol. 1997; 15:466-75.

Granulocytic Sarcoma of the Femur in a Patient with Acute Megakaryoblastic Leukaemia

Nataša Čolović^{1,2}, Andrija Bogdanović^{1,2}, Ana Vidović^{1,2}, Maja Peruničić-Jovanović¹, Milica Čolović^{1,2}

¹Clinic of Haematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

²School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Granulocytic sarcoma, chloroma or myeloblastoma are observed in 3% to 7% of acute myeloid leukaemia and represents localized tumour composed of collection of immature leukaemic cells. It appears most frequently in patients with M2, M4 and M5 subtypes of acute myeloid leukaemia

Case Outline A 58-year-old female presented with pain and oedema of the right upper limb in November 2009. After two months the patient had fracture dislocation and numerous osteolytic lesions of the right femur. Immunohistochemistry of tumour biopsy showed megakaryoblastic granulocytic sarcoma which was CD31++, F-XIII++, CD34-, FVIII++, S100-, aktin-, EMA++, Bcl2++, CD43++, with positive prolifer-

ative marker measured with Ki-67 positivity in more of 50% of cells. Aspirate of bone marrow and immunophenotyping with flowcytometry revealed diagnosis of acute megakaryoblastic leukaemia. The course of the disease was rapid and the patient died before commencing chemotherapy, five months after first complaints.

Conclusion Granulocytic sarcoma is extramedullary localization of collection of leukaemia cells which can proceed, to arise concomitantly with leukaemia, or may be the only manifestation of the disease. The diagnosis can be established only with immunohistochemistry.

Keywords: granulocytic sarcoma; megakaryoblastic leukaemia; immunohistochemistry

Примљен • Received: 06/05/2010

Прихваћен • Accepted: 19/05/2010