

Appendicitis képében jelentkező akut promyelocytás leukaemia kiújulása allogén csontvelő-transzplantációt követően

Biró Adrienn dr.¹ ■ Ternyik László dr.¹
Egyed Miklós dr.² ■ Bálint István dr.¹ ■ Czoma Veronika dr.³
Kajtár Béla dr.⁴ ■ Káposztás Zsolt dr.¹

¹Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Sebészeti Osztály, Kaposvár

²Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Hematológiai Osztály, Kaposvár

³Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Patológiai Osztály, Kaposvár

⁴Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Patológiai Intézet, Pécs

Az akut myeloid leukaemia ellátása primeren hematológiai feladat, relapsusa során is ritka a sebészeti szövődmény. Esettanulmányunkban egy 46 éves férfi beteget mutatunk be, akinél rutinvérvétel során felfedezett akut promyelocytás leukaemia miatt történt hematológiai kezelés. Alapbetegsége komplett molekuláris remisszióba jutott, ezt követően fenntartó kezeléseket kapott, de betegsége kiújult. Reindukciós kezelést követően fehérvérsejtszáma normalizálódott, de nem jutott molekuláris remisszióba. További kezelés után a férfi testvérétől gyűjtött őssejttel allogén csontvelő-transzplantáció történt. Közel egy éve molekuláris remisszióban volt a beteg, amikor jelentkeztek jobb alhasi panaszai neutropenia, a C-reaktív protein magas értéke és pozitív hasi ultrahang mellett. Akutan laparoskopos módszerrel távolítottuk el a láthatóan gyulladt féregnyúlványt. A hisztológiai feldolgozás során az akut promyelocytás leukaemia manifesztációja igazolódott. Tekintettel arra, hogy közben csontvelői relapsus is kialakult, újabb reindukciós kezelés, és másik testvérétől vett őssejtekkel ismételt allogén csontvelő-transzplantáció történt. Az általunk ismert irodalomban appendicitis képében jelentkező akut promyelocytás leukaemia relapsusáról nem találtunk közleményt, ezért tartottuk esetünket publikációra érdemesnek.

Orv Hetil. 2020; 161(51): 2171–2174.

Kulcsszavak: appendicitis, promyelocytás leukaemia, csontvelő-transzplantáció

Appendicitis mimicking relapse of acute promyelocytic leukemia following allogeneic bone marrow transplantation

The treatment of acute myeloid leukemia is primarily hematological. Surgical complications are rare even during relapse. We present the case of a 46-year-old man who was diagnosed with acute promyelocytic leukemia after a routine blood test. Following hematological treatment, molecular remission was achieved, and he was on maintenance therapy, when his leukemia relapsed. He received re-induction treatment and his white blood cell count normalised, however, molecular remission was not reached. After further treatment, allogeneic bone marrow transplantation was performed with stem cells collected from his brother. He developed right lower quadrant abdominal pain with neutropenia, elevated C-reactive protein and abdominal ultrasound report showed thickened appendix after nearly one year of molecular remission. We performed an emergency laparoscopic appendicectomy to remove the inflamed appendix. Histology confirmed acute promyelocytic leukemia manifestation in the appendix. Given the repeated bone marrow relapse, he received re-induction treatment and allogeneic bone marrow transplantation again with stem cells collected from his another brother. To the best of our knowledge, no previous report in the literature can be found of appendicitis mimicking relapse of acute promyelocytic leukemia, thus, this case report holds merit for publication.

Keywords: appendicitis, promyelocytic leukemia, bone marrow transplantation

Bíró A, Ternyik L, Egyed M, Bálint I, Czoma V, Kajtár B, Káposztás Zs. [Appendicitis mimicking relapse of acute promyelocytic leukemia following allogeneic bone marrow transplantation]. *Orv Hetil.* 2020; 161(51): 2171–2174.

(Beérkezett: 2020. június 8.; elfogadva: 2020. július 17.)

Rövidítések

ABL1 = c-Abl onkogén-1, nem receptor tirozin-kináz; AIDA = (all-trans retinoic acid + idarubicin) csupa-transz-retinsav + idarubicin; AML = akut myeloid leukaemia; AML-M3 = akut promyelocytás leukaemia; ATRA = (all-trans retinoic acid) csupa-transz-retinsav; CRP = C-reaktív protein; DIC = disszeminált intravasculáris coagulatio; FFP = friss fagyasztott plazma; FISH = fluoreszcens *in situ* hibridizáció; HLA = humán leukocytaantigén; MRD = (minimum residual disease) minimális reziduális betegség; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz-láncreakció; PML-RARA = promyelocytás leukaemia + retinsav-alfa-receptor fúziós gén; RQ-PCR = (real-time quantitative polymerase chain reaction) valós idejű mennyiségi polimeráz-láncreakció

Az appendix sokszor érdekes és ritka patológiai kórképek forrása [1]. Az akut myeloid leukaemia (AML) esetenként érinti a gastrointestinalis rendszert, de csak igen ritkán az appendixet. Az eset fontosságát jelzi, hogy a leukaemiás betegeknél megjelenő akut appendicitis esetén magasabb mortalitással kell számolni [2, 3]. Esettanulmányunkban egy 46 éves férfi beteget mutatunk be, akinél AML-M3 miatt történt testvér donoros csontvelő-transzplantáció, és csaknem 1 éves remisszió után jelent meg ismét az AML a féregnyúlványban.

Esettanulmány

A 46 éves férfi beteg anamnézisében jobb combcsonttörés és gerinc sérv miatti műtét szerepel. Kivizsgálása 2016 januárjában kezdődött szájsebészeti beavatkozást megelőző rutinvérvétel során észlelt pancytopenia miatt, melynek hátterében AML-M3 igazolódott. AIDA-kezelésben és intrathecalis 'triplet' terápiában részesült. Alapbetegsége jó terápiás választ mutatott, a PML-RARA FISH-negatívvá vált, PCR-módszerrel 0,1% alatti PML-RARA/ABL1 arány igazolódott. Ezt követően az AIDA-protokoll szerinti fenntartó kezeléseket kapott. 2017 áprilisában jobb oldali vena saphena magna thrombosis miatt került a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház Sürgősségi Osztályára. Tüneteinek hátterében az alapbetegség relapsusa igazolódott. AIDA-reindukciót és arzén-trioxid-kezelést alkalmaztunk Hematológiai Osztályunkon, amire fehérvérsejtszáma normalizálódott, de nem jutott molekuláris remisszióba. Bentfekvése során DIC, extrém alacsony fibrinogénértékek miatt napi rendszerességgel FFP-szupportációra szorult. 2017 júliusában nagy dózisu citarabinkezelést alkalmaztunk; 2017 augusztusában a perifériás vér RQ-PCR-vizsgálata

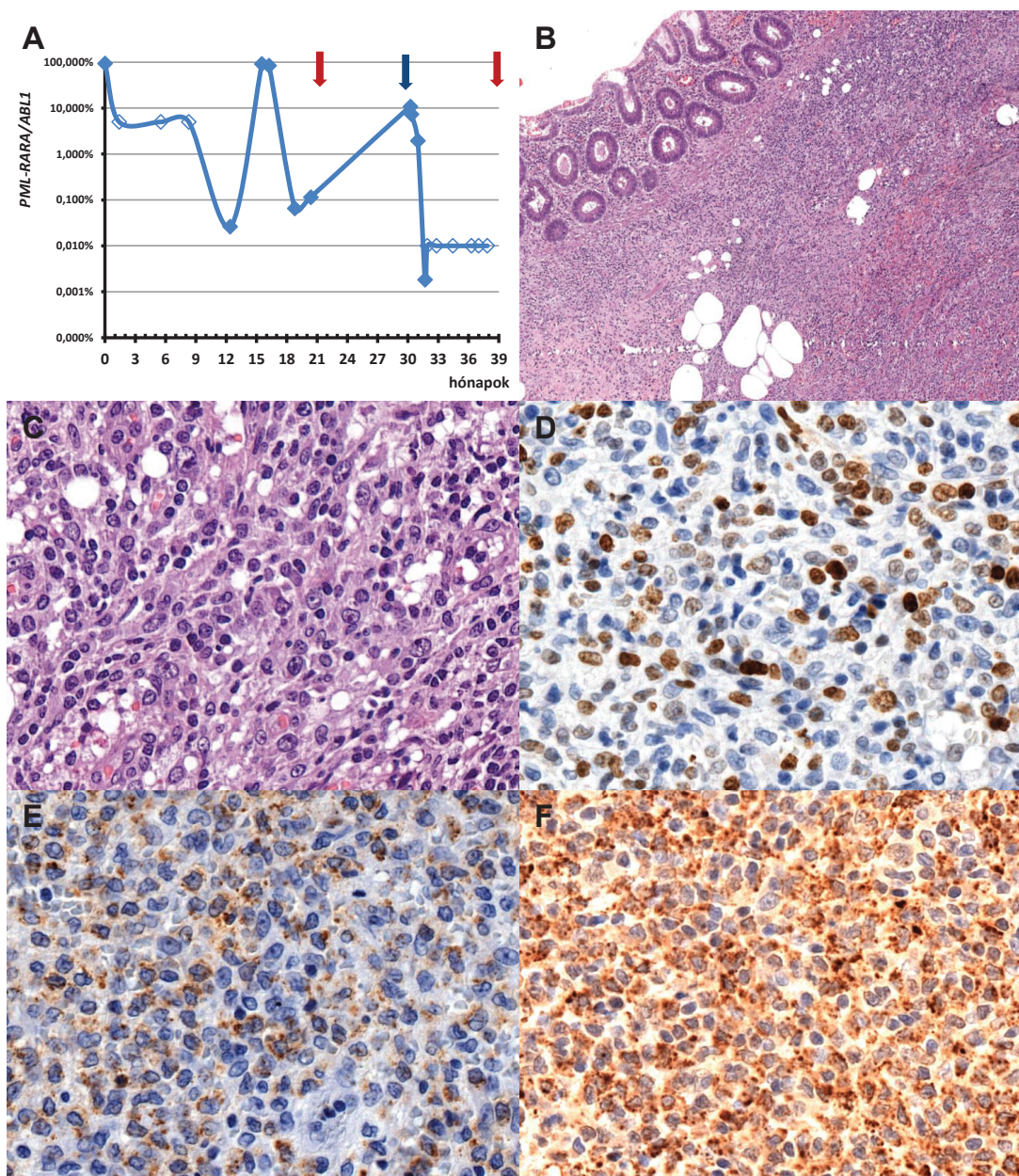
során 0,0653% PML-RARA/ABL1 arány igazolódott. HLA-identikus férfi testvérével allogén csontvelő-transzplantáció történt a budapesti Szent László Kórházban.

A közel egy éve remisszióban lévő beteget, akinél az egy hónappal korábban történt csontvelővizsgálat is molekuláris remissziót igazolt, 2018. július 8-án vettük fel Sebészeti Osztályunkra akut appendicitis gyanújával. A betegnél egy napja tartó jobb alhasi fájdalom és a fizikális vizsgálatkor észlelt kifejezett nyomásérzékenység utalt heveny féregnyúlvány-gyulladásra. Laboratóriumi leletei között a fehérvérsejtszám 1,02 G/l, a CRP 204,2 mg/l volt. A hasi ultrahangon 8 mm átmérőjű, 2–3 mm vastag falú, nem komprimálható, 37 mm hosszán követhető nyomásérzékeny tubularis képlet látszott, mely a gyulladt appendixnek megfelelő lehetett. A képlet környezetében a zsírszövet echódús volt.

Rövid előkészítést követően akut laparoszko pos appendectomiát végeztünk, melyet követően az alacsony fehérvérsejtszám miatt antibiotikumkezelést folytattunk 5 napig (ceftriaxon + metronidazol); ezután a továbbra is emelkedett CRP miatt imipenem-cilasztatin adását folytattuk 5 napig. A szövettani eredmény alapján az eltávolított féregnyúlványban AML manifeszta ciónja volt jelen (1. ábra). Mivel a betegnek csontvelőrelapsusa is igazolódott, kórházunk Hematológiai Osztályára helyeztük át, ahol arzén-trioxid- és ATRA-kezelést kapott; ennek hatására MRD-negatív lett az áramlási citometriai és a molekuláris genetikai vizsgálatok alapján. Ismételt csontvelő-transzplantációra került sor a beteg másik, HLA-identikus testvérével.

Következtetések

Rappaport [4] írta le elsőként akut lymphoid leukaemia jelenlétét az appendixben, majd ezt követően a gastrointestinalis rendszer [3, 5] és a tüdő [6, 7] leukaemiás érintettségét többen is említették. Az 1960-as években 8,3%-os volt az incidenciája az appendixet érintő leukaemiának [5]. Ismert AML-es betegnél kemoterápia után nagyobb valószínűséggel fordulhat elő akut appendicitis [2, 8, 9]. Betegünkönél azonban az AML remissziójában történt appendectomia, hasonlóan, mint a Hsiao és mtsai [2] és Ko és mtsai [10] által közölt esettanulmányokban, de egyiknél sem promyelocytás leukaemia volt az alapbetegség. Előfordultak olyan esettanulmányok, amelyekben a hematológiai alapbetegség korábról nem volt ismert, az AML elsőként az appendixben került leírásra [11–13]. Olyan eset is ismert, amikor myelodysplasiás



1. ábra

A szövettani és a genetikai vizsgálatok eredménye

A: Az MRD változásai FISH-, illetve RQ-PCR-vizsgálat alapján. Az üres jelölő olyan mintát jelez, ahol *PML-RARA*-transzkriptum vagy -transzlokáció nem volt kimutatható, itt a vizsgálat érzékenységét jelöli az ábra. A vörös nyílak a csontvelő-transzplantációt, a kék nyíl az appendectomiát jelzik

B: Az appendix szövettani képe 50x-es nagyítással, hematoxilin-eozin festéssel. Kiszélesedett falú appendix látható diffúz mononukleáris sejtis infiltrátummal, neutrophil granulocyták, a nyálkahártya kifehélyesedése nem látható

C: Az appendix szövettani képe 500x-os nagyítással, hematoxilin-eozin festéssel. Az infiltrátumban középnyag, ovális, egyenetlen kontúrú, helyenként indentált maggal, világos kromatinszerkezettel rendelkező, nucleolust viselő, eosinophil cytoplasma szegélyű, éretlen sejtek észlelhetők. Mellettiük kisebb számban eosinophil granulocyták és lymphocyták voltak jelen

D: Immunhisztokémiai reakció *MIB1*-antitesttel, 500x-os nagyítás. Az infiltrátum proliferációs frakciója heterogénnek bizonyult, összességében kb. 50%

E: Immunhisztokémiai reakció *MPO*-antitesttel, 500x-os nagyítás. Az infiltrátum sejtjeinek többsége *MPO*-expressziót mutat

F: Immunhisztokémiai reakció *PGMI*-antitesttel, 500x-os nagyítás. Az infiltrátum sejtjeinek többsége *CD68*-expresszióval bír. A sejtek *CD34*-, *CD117*-negativitást, *HLA-DR*-pozitivitást is mutattak

CD = differenciációs klaszter; FISH = fluoreszcens *in situ* hibridizáció; HLA-DR = DR-izotípusú humán leukocyaantigén; MIB1 = 'mindbomb' homológ-1; MPO = mieloperoxidáz; MRD = minimális reziduális betegség; PGMI = foszfo-glükomutáz-1; PML-RARA = promyelocytás leukaemia + retinav-alfa-receptor fúziós gén; RQ-PCR = valós idejű mennyiségi polimeráz-láncreakció

szindrómából átalakult AML-ben szenvedő betegnél közöltek szövettanilag igazolt leukaemiát a féregnyúlványban [14]. Fontos, hogy appendicitis esetén se feledkezzünk meg az akut leukaemia kiújulásának differenciáldiagnosztikai lehetőségéről, és mihamarabb végezzünk műtétet, ezzel is elkerülve a súlyos, széptikus szövődmények kialakulását az immunszupprimált betegnél.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: Irodalomkutatás: B. A., T. L. Adatgyűjtés: B. A., T. L., C. V., K. B. A kézirat elkészítése, szerkesztése: B. A., T. L., E. M., B. I., C. V., K. B., K. Zs. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Gray GF Jr, Wackym PA. Surgical pathology of the vermiform appendix. *Pathol Annu.* 1986; 21: 111–144.
- [2] Hsiao PJ, Kuo SM, Chen JH, et al. Acute myelogenous leukemia and acute leukemic appendicitis: a case report. *World J Gastroenterol.* 2009; 15: 5624–5625.
- [3] Antic D, Elezovic I, Bogdanovic A, et al. Isolated myeloid sarcoma of the gastrointestinal tract. *Intern Med.* 2010; 49: 853–856.
- [4] Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. In: *Atlas of tumor pathology. Section III, Fascicle 8.* Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, 1966; pp. 241–247.
- [5] Prolla JC, Kirsner JB. The gastrointestinal lesions and complications of the leukemias. *Ann Intern Med.* 1964; 61: 1084–1103.
- [6] Huang PH, You JY, Hsu HC. Extensive pulmonary infiltration by leukaemic blasts successfully treated with hydroxyurea: a case report. *Haematologia* 2002; 32: 87–91.
- [7] Heyneman LE, Johkoh T, Ward S, et al. Pulmonary leukemic infiltrates: high-resolution CT findings in 10 patients. *AAm J Roentgenol.* 2000; 174: 517–521.
- [8] Kim KU, Kim JK, Won JH, et al. Acute appendicitis in patients with acute leukemia. *Korean J Intern Med.* 1993; 8: 40–45.
- [9] Forghieri F, Luppi M, Narni F, et al. Acute appendicitis in adult neutropenic patients with hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 42: 701–703.
- [10] Ko PS, Liu YC, Hong YC. Acute leukemic appendicitis. *Int J Hematol.* 2013; 97: 161–162.
- [11] Müller G, Dargent JL, Duwel V, et al. Leukaemia and lymphoma of the appendix presenting as acute appendicitis or acute abdomen. Four case reports with a review of the literature. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1997; 123: 560–564.
- [12] Toubai T, Kondo Y, Ogawa T, et al. A case of leukemia of the appendix presenting as acute appendicitis. *Acta Haematol.* 2003; 109: 199–201.
- [13] Rauenzahn S, Armstrong C, Curley B, et al. Acute myeloid leukemia presenting as acute appendicitis. *Case Rep Hematol.* 2013; 2013: 815365.
- [14] Zhang S, Chen S. Acute appendicitis caused by acute myeloid leukemia. *Clin Case Rep.* 2014; 2: 186–187.

(Biró Adrienn dr.,
Kaposvár, Tallián Gyula u. 20–32., 7400
e-mail: b.adrienn5@gmail.com)

„Ubi peccatum cito corrigitur, fama solet ignoscere.”
(Ha hamar helyrehozzák a hibát, megbocsát a szóbeszéd.)