

## АТИПИЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОСТРОГО МИЕЛОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА — ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Фролова И.Г., Веснина В.О., Величко С.А., Попова М.В., Сапунова Л.С., Богоутдинова А.В., Бондарь Л.Н., Исаева А.В., Перельмутер В.М.

**О**стрый миелобластный лейкоз – это клональное заболевание кроветворной системы, имеющее опухолевую природу, в основе которого лежит мутация клетки-предшественницы гемопоэза. Неспецифические и многообразные клинические проявления острого миелобластного лейкоза осложняют диагностический поиск и значительно расширяют дифференциально-диагностический ряд.

**Цель.** Показать на примере клинического случая, трудности диагностики острого миелобластного лейкоза с костной манифестацией.

**Материалы и методы.** Пациенту О., 58 лет, с длительным субфебрилитетом, болью в пояснице и потерей веса была проведена СКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, по данным которой было выявлено множественное поражение костей, выполнена трепан-биопсия, по результатам которой был заподозрен миелобластный лейкоз.

**Заключение.** Представленное наблюдение демонстрирует нетипичный случай острого миелобластного лейкоза у взрослого, наглядно иллюстрирующий важность правильной трактовки данных и выбора диагностического алгоритма.

Ключевые слова: острый миелобластный лейкоз, диагностика, МСКТ.

Контактный автор: Фролова И.Г., e-mail: FrolovaIG@oncology.tomsk.ru

*Для цитирования:* Фролова И.Г., Веснина В.О., Величко С.А., Попова М.В., Сапунова Л.С., Богоутдинова А.В., Бондарь Л.Н., Исаева А.В., Перельмутер В.М. Атипичные проявления острого миелобластного лейкоза — трудности диагностики. REJR 2020; 10(2):270-276. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-2-270-276.

Статья получена: 18.09.19

Статья принята: 03.03.20

## ATYPICAL MANIFESTATIONS OF ACUTE MYELOBLASTIC LEUKEMIA - DIFFICULTIES IN DIAGNOSTICS

Frolova I.G., Vesnina V.O., Velichko S.A., Popova M.V., Sapunova L.S., Bogoutdinova A.V., Bondar L.N., Isaeva A.V., Perelmuter V.M.

**A**cute myeloid leukemia is a neoplastic disease characterized by uncontrolled clonal proliferation of abnormal myeloid stem and progenitor cells in the hematopoietic tissue. The clinical diagnosis of acute myeloid leukemia is challenging, due to its varying presentation and nonspecific symptoms.

**Purpose.** To show difficulties in acute myeloid leukemia with bone manifestation, using case report.

**Materials and methods.** A 58-year-old patient presented with long-term subfebrile condition, low back pain and weight loss. CT of the chest, abdomen and pelvis revealed multiple bone lesions. Trephine biopsy was performed. According to the findings of trephine biopsy, myeloid leukemia was suspected.

**Conclusion.** The clinical case demonstrated an atypical presentation of acute myeloid leukemia in the adult patient, clearly illustrating the importance of correct data interpretation and the choice of a diagnostic algorithm..

ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», НИИ Онкологии, г. Томск, Россия.

Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Oncology, Tomsk, Russia.

Keywords: acute myeloblastic leukemia, diagnostics, MSCT.

Corresponding author: Frolova I.G., e-mail: FrolovaIG@oncology.tomsk.ru

For citation: Frolova I.G., Vesnina V.O., Velichko S.A., Popova M.V., Sapunova L.S., Bogoutdinova A.V., Bondar L.N., Isaeva A.V., Perelmuter V.M. Atypical manifestations of acute myeloblastic leukemia - difficulties in diagnostics. REJR 2020; 10(2):270-276. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-2-270-276.

Received: 18.09.19

Accepted: 03.03.20

**П**роблема лейкозов является одной из наиболее актуальных в современной онкогематологии. Составляя приблизительно 5% от всех злокачественных новообразований, лейкозы входят в число 10 самых частых видов онкологической патологии [1]. Острые лейкозы составляют около 50-60% от всех лейкозов, причем острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) встречается несколько чаще, чем острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ). На долю миелоидных лейкозов приходится 80% всех острых лейкозов взрослых. Заболеваемость острыми миелоидными лейкозами (ОМА) достигает 4 на 100 тыс. случаев [2]. При этом заболеваемость резко возрастает в возрасте старше 60 лет, и составляет 12-13 человек на 100 тыс. у людей в возрасте старше 80 лет. Медиана возраста этого заболевания составляет 65 лет [3].

ОМЛ имеет тенденцию проявляться неспецифическими симптомами такими, как усталость, повышение температуры тела до субфебрильных значений, и чаще всего выявляется при развернутых анализах крови, где обнаруживаются анемия, тромбоцитопения и /или нейтропения.

Поражение костной системы при лейкозах встречается достаточно редко, и характерно больше для острых лейкозов у детей. У 25% больных острым лейкозом заболевание проявляется болью в костях и суставах. Генерализованная остеопения и поражение позвонков встречаются ещё реже [4].

Морфологическим субстратом вторичных костных поражений при лейкозах являются специфическая лейкозная инфильтрация костного мозга с вытеснением костного вещества, а также замещение новообразованной лейкозной ткани волокнистой с последующим метапластическим окостенением этой фиброзной ткани.

В первую очередь, лейкозом поражаются длинные трубчатые кости. Реже встречается поражение ребер, грудины, позвонков и костей таза.

Riva (1949) выделял лейкемические костные изменения и неспецифические костные изменения при лейкозе. К первым относятся

остеопороз, редко встречающийся остеосклероз, периостоз (следствие лейкемической инфильтрации надкостницы) и очаги в виде «съеденных молью» узур одиночного или множественного характера.

К неспецифическим костным изменениям при лейкозе относятся зоны разрежения в метафизе и некроз вследствие кровотечений.

При миелолейкозе рентгенологическая картина поражения костей достаточно разнообразна. Наряду с диффузным остеопорозом и наличием мелких, неправильно-овальной формы очагов деструкции костной ткани, определяются одиночные, более крупные очаги деструкции, реакция надкостницы по бахромчатому и отслоенному типу, участки некроза кости.

Острые лейкозы могут сопровождаться образованием опухолевых узлов, локализующихся преимущественно в костной системе, при этом выявляют обширные участки деструкции, выходящие за пределы кости в мягкие ткани. Подобные наблюдения могут представить большие трудности при дифференциальной диагностике с первичной лимфомой кости с множественными метастазами в костной системе [5].

Поражение костей при лейкозах следует дифференцировать с миеломатозом, метастазами рака в кости, туберкулезным поражением, начальными костными проявлениями гиперпаратиреоидной остеодистрофии. Результаты рентгенологического исследования всегда должны сопоставляться с данными клинико-лабораторного обследования больных [6].

#### Цель исследования.

В данном наблюдении мы хотели представить редкий случай первичного поражения костей у взрослого больного острым миелолейкозом.

#### Описание случая.

Пациент О., 58 лет, обратился в НИИ онкологии Томского НИМЦ в декабре 2018 г. с жалобами на общую слабость, боль в пояснице, парестезии и слабость в правой ноге. Из анамнеза стало известно, что больным себя считает с апреля 2018 года, когда начал отмечать

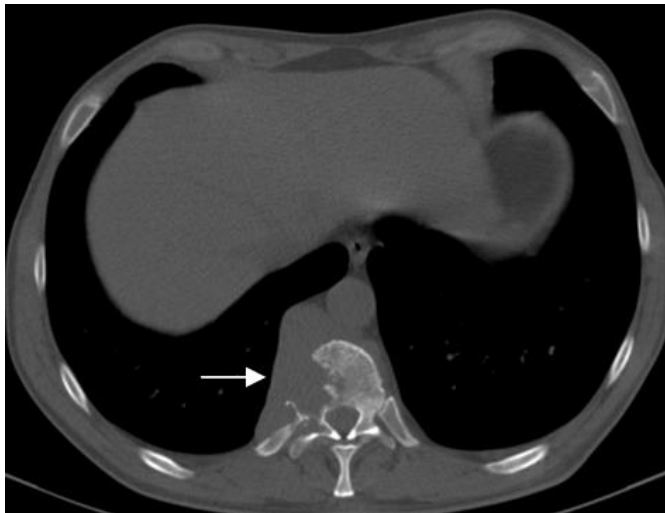


Рис. 1 (Fig. 1)

**Рис. 1.** КТ органов грудной клетки, аксиальная проекция на уровне Th10.

Участок литической деструкции тела Th10 с образованием мягкотканного компонента.

**Fig. 1.** CT, chest, axial reconstruction.

The site of lytic destruction of the Th10 body with the formation of a soft tissue component.



Рис. 2 (Fig. 2)

**Рис. 2.** КТ органов грудной клетки, аксиальная проекция на уровне Th10.

Мягкотканый компонент в проекции деструкции тела Th10, с выраженным накоплением контрастного вещества в вензную фазу.

**Fig. 2.** CT, chest, axial reconstruction.

The soft-tissue component in the projection of the Th10 body destruction, with a pronounced accumulation of contrast in the venous phase.

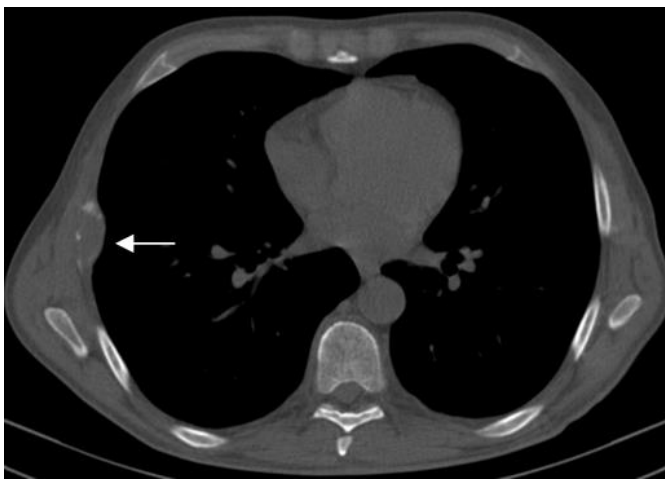


Рис. 3 (Fig. 3)

**Рис. 3.** КТ органов грудной клетки, аксиальная проекция.

Участок литической деструкции средней трети 6 ребра справа, с образованием мягкотканного компонента, осложненный патологическим переломом.

**Fig. 3.** CT, chest, axial reconstruction.

The site of lytic destruction of the middle third of the right 6th rib, with the formation of a soft tissue component, complicated by a pathological fracture.

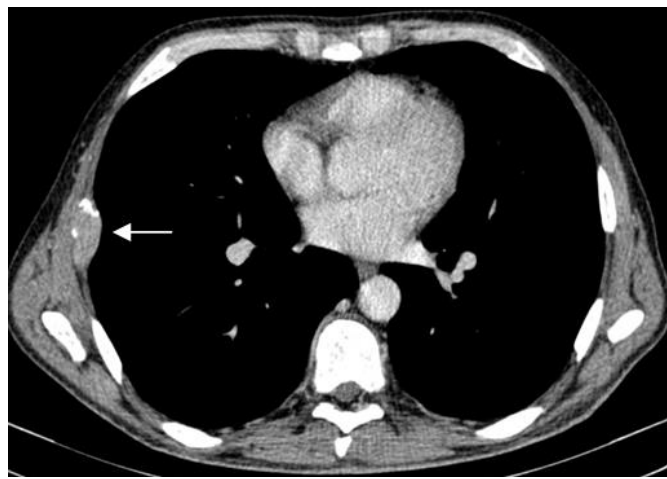


Рис. 4 (Fig. 4)

**Рис. 4.** КТ органов грудной клетки, аксиальная проекция.

Мягкотканый компонент в проекции деструкции средней трети 6 ребра справа, с накоплением контрастного вещества в вензную фазу.

**Fig. 4.** CT, chest, axial reconstruction.

The soft tissue component in the projection of the destruction of the middle third of the right 6 rib, with the accumulation of contrast in the venous phase.

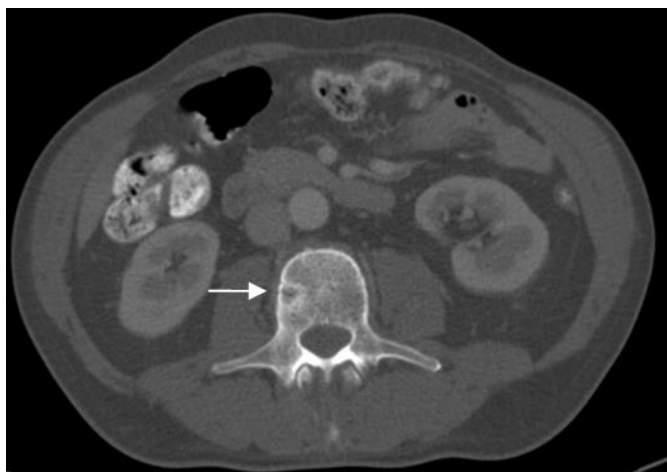


Рис. 5 (Fig. 5)

**Рис. 5.** КТ органов брюшной полости, аксиальная проекция.

Участок литической деструкции тела L3.

**Fig. 5.** CT, abdomen, axial reconstruction.

The site of lytic destruction of the L3 body.



Рис. 6 (Fig. 6)

**Рис. 6.** КТ органов малого таза, аксиальная проекция.

Участок литической деструкции правой подвздошной кости с образованием мягкотканного компонента.

**Fig. 6.** CT, pelvis, axial reconstruction.

The site of lytic destruction of the right ilium with the formation of a soft tissue component.



Рис. 7 (Fig. 7)

**Рис. 7.** КТ органов малого таза, аксиальная проекция.

Участок литической деструкции головки правой бедренной кости с разрушением кортикального слоя по передней поверхности, без образования мягкотканного компонента.

**Fig. 7.** CT, pelvis, axial reconstruction.

The site of lytic destruction of the head of the right femur, with the destruction of the cortical layer on the front surface, without the formation of a soft tissue component.

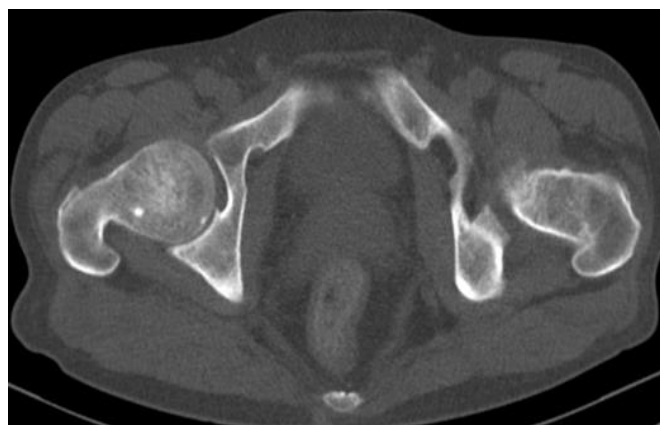


Рис. 8 (Fig. 8)

**Рис. 8.** КТ органов малого таза, аксиальная проекция.

Округлый участок остеосклероза в головке правой бедренной кости.

**Fig. 8.** CT, pelvis, axial reconstruction.

Round osteosclerosis in the head of the right femur.

подъёмы температуры тела по вечерам до 37,5 °, лечился самостоятельно нестероидными противовоспалительными препаратами. Осенью 2018 года температура начала подниматься до 39 °, появилась боль в поясничном отделе позвоночника, с весны потерял в весе 5 кг. С 07.11.2018 г. по 03.12.2018 г. находился на стационарном лечении в терапевтическом отделении ФКУЗ МСЧ МВД России по Кемеровской области, где были выполнены следующие клинико-лабораторные исследования:

Иммунофиксация белка Бен-Джонса в моче (13.11.18): не обнаружено.

М-градиент сыворотки (13.11.18): не обнаружено.

Общий анализ крови (14.11.18): эритроциты – 2,7\*10<sup>6</sup>/мм<sup>3</sup>, гемоглобин – 77 г/л, тромбоциты – 147\*10<sup>3</sup>/мм<sup>3</sup>, лейкоциты – 3,3\*10<sup>3</sup>/мм<sup>3</sup>, СОЭ – 74 мм/ч.

Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости (15.11.18): Мякотканное образование в паравертебральном отделе на уровне Th10 и Th11 позвонков справа и 6 ребра справа (mts?). Деструкция позвонков Th10, Th11, 6 и 12 ребер справа. Гиподенсное образование в теле правой подвздошной кости (mts?)

Молекулярная диагностика (16.11.18): выявлена мутация V617F в 14 Jak-2.

Трижды выполнялась стерильная пункция: кость твёрдая, пунктат «сухой».

По результатам обследования был выставлен диагноз: миелофиброз (первичный? вторичный?), множественное очаговое поражение костей (mts?), нормохромная нормоцитарная анемия средней степени тяжести, синдром ускоренного СОЭ, системный воспалительный синдром.

Пациент был направлен в НИИ онкологии Томского НИМЦ для консультации онколога, где были проведены следующие исследования:

СКТ органов грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза на аппарате CT Siemens Somatom Emotion 6 с внутривенным болюсным контрастированием препаратом омнипак 350-100 мл, доза: 32,13 mGy (12.01.2019): Серия СКТ выполнена аксиальными срезами толщиной среза - 2,5 мм, с последующей реконструкцией сагиттальных и фронтальных изображений, срезами толщиной - 1,25 мм. Органы грудной клетки без патологических изменений. В правой половине тела Th10 определяется участок литической деструкции, неправильной формы, размерами 27x21x18 (выс.) мм, субтотально разрушающий тело и основание правой дужки позвонка, с образованием мягкотканного компонента, размерами 71x25x77 (выс.) мм, справа выполняющий просвет спинномозгового канала на треть, распространяющийся на головку и шейку прилежащего ребра,

разрушая их по передней поверхности на протяжении 15 мм. Вышеописанный мягкотканый компонент имеет собственную сосудистую сеть.

В средней трети 6 ребра справа определяется участок литической деструкции, с образованием мягкотканного компонента неправильной овальной формы, общими размерами 36x15x19 (выс.) мм, осложненный патологическим переломом.

В правой половине тела L3, субкортикально, определяется участок литической деструкции, неправильной овальной формы, с неровными склерозированными контурами, размерами 10x9x10 (выс.) мм, надлежащий кортикальный слой сохранен.

В верхней передней ости правой подвздошной кости определяется участок литической деструкции размерами 30x16x12 (выс.) мм с разрушением кортикального слоя по медиальной, латеральной и передней поверхностям с образованием мягкотканного компонента размерами 14x18x29 мм, с нечеткими неровными контурами.

В верхнем секторе головки правой бедренной кости, субкортикально определяется участок литической деструкции с неровными четкими контурами, размерами 13x12x10 (выс.) мм, разрушающий кортикальный слой по передней поверхности на участке 10 мм,

без образования мягкотканного компонента.

Костная ткань поясничных позвонков, крестца, тазовых и бедренных костей с обеих сторон тотально неоднородная за счет чередования участков разряжения с участками уплотнения, вплоть до мелких участков остеосклероза. В головках обеих бедренных костей определяются округлые участки остеосклероза диаметром 5 мм.

При контрастировании все обнаруженные мягкотканые компоненты в зонах деструкции умеренно накапливают контраст, преимущественно в венозную фазу контрастирования.

Заключение: выявленные изменения могут соответствовать лимфоме, множественной миеломе, метастатическому поражению правой подвздошной кости, правой седалищной кости, головки правой бедренной кости, тела и правой дужки Th10, осложненных правым боковым и центральным стенозом двигательного сегмента Th9-10, 6 и 10 ребер справа, осложненных патологическим переломом. Данных за MTS поражение лёгких, печени, селезенки, поджелудочной железы, лимфатических узлов средостения, брюшной полости и забрюшинного пространства не выявлено.

В амбулаторных условиях, пациенту, под КТ-контролем, была выполнена трепан-биопсия участка деструкции в верхней передней ости правой подвздошной кости.

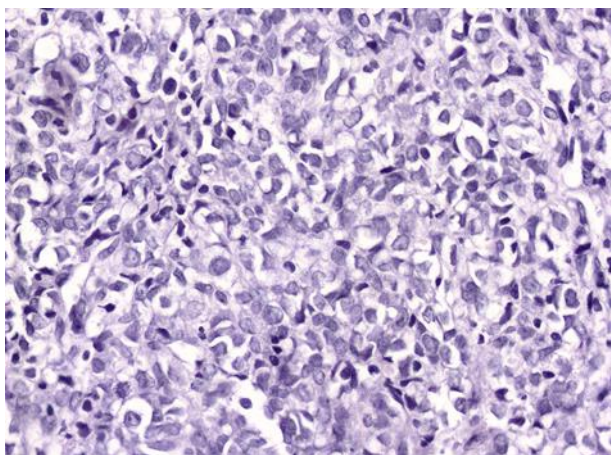


Рис. 9 (Fig. 9)

**Рис. 9. Гистологическое исследование биопсийного материала.**

Окраска гематоксилин-эозин, увеличение x400. Сплошные поля опухолевых клеток. Клетки опухоли умеренно полиморфные, среднего или крупного размера, с преимущественно округлым ядром, встречаются клетки с угловатыми ядрами.

**Fig. 9. Histological examination of biopsy material.**

Hematoxylin-eosin stain, x400 zoom. Solid fields of tumor cells. Tumor cells are moderately polymorphic, medium or large, with a predominantly rounded nucleus; cells with angular nuclei are found.

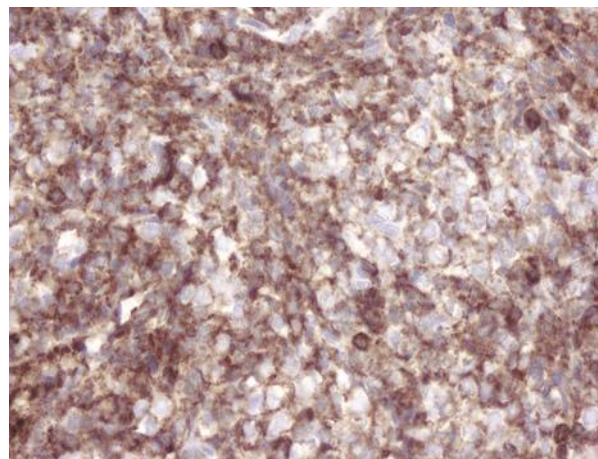


Рис. 10 (Fig. 10)

**Рис. 10. Иммуногистохимическое исследование биопсийного материала, увеличение x400.**

Умеренно выраженная мембранная экспрессия CD45 (ОЛА) на опухолевых клетках.

**Fig. 10. Immunohistochemical study of biopsy material, x400 zoom.**

Moderately expressed membrane expression of CD45 on tumor cells.

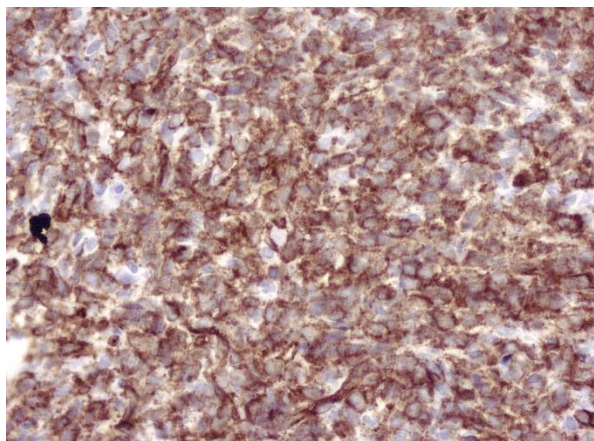


Рис. 11 (Fig. 11)

**Рис. 11. Иммуногистохимическое исследование биопсийного материала, увеличение x400.**

Умеренно выраженная мембранная экспрессия CD34 на опухолевых клетках.

**Fig. 11. Immunohistochemical study of biopsy material, x400 zoom.**

Moderately expressed membrane expression of CD34 on tumor cells.

Исследование биопсийного материала (от 23.01.19) показало: при гистологическом исследовании материал был представлен сплошными полями умеренно полиморфных опухолевых клеток среднего или крупного размера (до 2,5 диаметров малого лимфоцита) с преимущественно округлым ядром, часть клеток с угловатыми ядрами. В единичных клетках определялось нечеткое мелкое ядрышко. Цитоплазма клеток была с просветлением.

При иммуногистохимическом исследовании выявлена диффузная экспрессия CD45

(ОЛА) (clone, Dako) и CD34 (clone QBEnd 10, Dako), цитоплазматическая экспрессия CD99 (clone 12E7, Dako).

В единичных клетках опухоли определялась экспрессия CD138 (clone MI15, Dako), в небольшой части клеток CD68 (clone PG-M1, Dako). В клетках опухоли отсутствовала экспрессия Cytokeratine AE1/AE3 (clone AE1/AE3, Dako), Pax 5 (clone 24, ZYMED laboratories), CD19 (clone LE-CD19, Dako), TDT (clone неук, Dako), CD3 (clone не ук, Dako), CD4(clone, Dako), CD8(clone C8/144B, Dako), CD117 (clone , Dako),

ALK (p80) (clone 5A4, Novocastra), CD30 (clone BER-H2, Dako), CD15 (clone C3D-1, Dako), CD21 (clone 1F8, Dako), CD23 (clone 1B12, Novocastra), CD35 (clone RLB25, Novocastra), S-100 (поликлональное, Dako), CD1a (clone 010, Dako). С учетом данных иммуногистохимического профиля клеток (экспрессия CD45 и CD34, отсутствие экспрессии большинства маркеров В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов) был предположен миелобластный лейкоз, однако требовалось уточнение диагноза с исследованием пунктата костного мозга (или крови при наличии бластного криза) методом проточной флуориметрии.

Общий анализ крови (24.01.19): эритроциты –  $2,43 \cdot 10^6/\text{мм}^3$ , гемоглобин – 7,7 г/дл, тромбоциты –  $46 \cdot 10^3/\text{мм}^3$ , лейкоциты –  $37,9 \cdot 10^3/\text{мм}^3$ , СОЭ – 68 мм/ч, лимфоциты – 23,2 % ( $8,7 \cdot 10^3/\text{мм}^3$ ), моноциты – 23,8 % ( $9,0 \cdot 10^3/\text{мм}^3$ ), гранулоциты – 53,0 % ( $20,2 \cdot 10^3/\text{мм}^3$ ), бласты – 59%.

Коагулограмма (24.01.19): протромбиновое время – 16 с, протромбиновый индекс – 81%, МНО – 1,2, общий фибриноген – 7,7 г/л, АЧТВ – 20 с, тромбиновое время – 11 с, РФМК – 5,0 мг/мл.

Протеинограмма (24.01.19): М-градиент сыворотки – не обнаружен, общий белок – 68,8 г/л, альбумин – 22,0 г/л, альфа-1-глобулины – 4,1 г/л, альфа-2-глобулины – 10,3 г/л, бета-глобулин – 9,9 г/л, гамма-глобулины – 22,5 г/л,

свободные легкие цепи-капша – не обнаружено, свободные легкие цепи-лямбда – не обнаружено, IgA/М-градиент – не обнаружено, IgM/М-градиент – не обнаружено, IgG/М-градиент – не обнаружено.

Иммунофиксация белка Бенс-Джонса в моче (24.01.19): не обнаружено.

После проведенного обследования пациент принял решение проходить лечение по месту жительства.

#### Заключение.

Таким образом, мы хотели представить редкий случай манифестации острого миелобластного лейкоза у взрослого пациента с нехарактерного и неспецифического симптома – боли в позвоночнике. Причиной этого симптома явилась множественная костная деструкция с образованием лимфоидных инфильтратов, что затруднило диагностический поиск и, в первую очередь, навело на мысль о множественной миеломе и метастатическом поражении костей, что более типично для возрастных пациентов.

#### Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

#### Список Литературы:

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М., МНИОИ им. П.А. Герцена □ филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с.
- Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127 (20): 2391-2405.
- Савченко В. Г., Паровичникова Е. Н., Афанасьев Б. В., Грицаев С. В., Семочкин С. В., Бондаренко С. Н., Троицкая В. В., Соколов А. Н., Кузьмина Л. А., Клясова Г. А., Гапонова Т. В., Баранова О. Ю., Лапин В. А., Константинова Т. С., Самойлова О. С., Капорская Т. С., Шатохин С. В. Нацио-

нальные клинические рекомендации по диагностике и лечению острых миелоидных лейкозов взрослых. *Гематология и трансфузиология*. 2014; S2.

- Latha M.S., Thirugnanasambandam R.P., Venkatraman P., Scott J.X. Back pain: An unusual manifestation of acute lymphoblastic leukemia - A case report and review of literature. *J Family Med Prim Care*. 2017; 6 (3): 657-659.
- Новикова Э.З. Рентгенологические изменения при заболеваниях системы крови. М., Медицина, 1982. 256 с.
- Михайлов М.К., Володина Г.И., Ларюкова Е.К. Дифференциальная рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов: Учебное пособие. М., Книга по Требованию, 2013. 66 с.

#### References:

- Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). М., МНИОИ им. П.А. Герцена – branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2018.250 p. (in Russian).
- Arber D. A., Orazi A., Hasserjian R., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127 (20): 2391-2405.
- Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Afanasyev B.V., Gritsaev S.V., Semochkin S.V., Bondarenko S.N., Troitskaya V.V., Sokolov A.N., Kuzmina L.A., Klyasova G.A., Gaponova T.V., Baranova O. Yu., Lapin V.A., Konstantinova T.S., Samoilova O.S., Kaporskaya T.S., Shatokhin S B. National clinical guide-

lines for the diagnosis and treatment of acute myeloid leukemia in adults. *Hematology and transfusiology*. 2014; S2 (in Russian).

- Latha M.S., Thirugnanasambandam R.P., Venkatraman P., Scott J.X. Back pain: An unusual manifestation of acute lymphoblastic leukemia - A case report and review of literature. *J Family Med Prim Care*. 2017; 6 (3): 657-659.
- Novikova E.Z. X-ray changes in diseases of the blood system. М., Medicine, 1982.256 p. (in Russian).
- Mikhailov M.K., Volodina G.I., Laryukova E.K. Differential X-ray diagnostics of diseases of bones and joints: Textbook. М., Book on Demand, 2013.66 p. (in Russian).