

# Stručné kazuistiky ilustrující úvodní průběh u akutní promyelocytární leukemie

Z. Kořístek<sup>1</sup>, J. Schwarz<sup>2</sup>, P. Žák<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

<sup>2</sup> Klinický úsek Ústavu hematologie a krevní transfuze Praha, přednosta doc. MUDr. Petr Cetkovský, Ph.D.

<sup>3</sup> Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

**Souhrn:** Autoři předkládají několik kazuistik, které ilustrují symptomatologii a osudy pacientů s akutní promyelocytární leukemií v období od prvních příznaků do stanovení diagnózy. Symptomy svědčící pro závažné hematologické onemocnění jsou dostatečně známé a zahrnují nezvyklé krvácivé projevy, recidivující či na léčbu nereagující infekce, neadekvátní únavu a příznaky anemického syndromu. Někdy byl průběh nemoci velmi rychlý, avšak v řadě případů byly příznaky podceněny, či dokonce bagatelizovány a postup nebyl adekvátní riziku spojenému s novou akutní promyelocytární leukemií.

**Klíčová slova:** akutní promyelocytární leukemie – kazuistika – symptomatologie – krvácení – anemický syndrom – infekce

## Brief case reports illustrate various initial courses in acute promyelocytic leukemia

**Summary:** Authors present cases which illustrate a various initial symptoms and courses of patients between the first symptoms and the diagnosis of acute promyelocytic leukemia. Symptoms indicated possible serious hematological diseases are well-known: unusual bleeding, recurrent infections or infections not responded to antibiotics, fatigue, anemia symptoms. The disease progression was sometimes very rapid, however, in certain patients the symptoms were disappreciated or even minimized and the approaches were not adequate to risks resulted from newly diagnosed acute promyelocytic leukemia.

**Key words:** acute promyelocytic leukemia – case report – symptom – bleeding – anemia syndrome – infection

## Úvod

Již v minulosti bylo upozorněno, že diagnostika akutní promyelocytární leukemie (APL) trvá v českých poměrech v některých případech neúnosně dlouho [Lemež et al 1996]. Jak ukazují výsledky z našich pracovišť (viz článek v tomto čísle časopisu Vnitřní lékařství), čas od symptomů k diagnóze sice nerozhoduje statisticky signifikantně o dlouhodobém přežití pacientů s diagnózou APL, nicméně autoři mají za to, že včasnější a erudovanější diagnostika by mohla některým nemocným zachránit život.

Následující „minikazuistiky“ dokumentují některé případy, kdy došlo dle našeho názoru v diagnostickém procesu k selhání na různých úrovních zdravotní péče a k přímému ohrožení pacientů na životě. Řada z těchto nemocných zemřela v prvních dnech po přijetí na naše oddělení.

## Kazuistika 1

25letý pacient navštívil 12. 6. jednoho roku praktického lékaře pro bolesti hlavy, chřipkové příznaky, horečky přes 38 °C, bolesti v krku s krvácením z tonzil a také pro krvácení z míst zarůstajících nehtů na palcích nohou. Odběry nebyly provedeny, bylo nasazeno penicilinové antibiotikum a pacient byl odeslán domů. Léčba však byla bez efektu, krvácení pokračovalo, navíc se objevilo i krvácení z dásní, celkově se potíže horšily. Proto pacient přišel o 4 dny později ke kontrole a tentokrát již byl odeslán k hospitalizaci na ORL oddělení okresní nemocnice. Odběry byly – přes trvající krvácivé projevy – provedeny až druhý den, kdy byla zjištěna leukocytóza  $18,2 \times 10^9/l$ , trombocytopenie  $16 \times 10^9/l$  a koagulopatie. Byl přivolán hematolog, který doporučil akutní překlad na hematologickou kliniku fakultní nemocnice, kde byla neprodleně diagnostikována APL

s vysokým rizikem dle Sanze a zahájena úspěšná léčba.

## Kazuistika 2

33letý muž, podnikatel, navštívil v pondělí 21. 3. jednoho roku svou známou lékařku pro vysokou horečku (41 °C) a pocity pálení v oblasti nad pravým klíčkem. Byl doporučen a předepsán Paralen a Deoxymykoin. Pacient léky užíval 7 dní, teploty vcelku ustoupily, a o týden později šel tedy opět do práce. Dobře se ale necítil a navíc byl dušný. Během dvou dnů se opět vrátily horečky, proto se rozhodl ve čtvrtek 31. 3. téhož roku navštívit jiného známého lékaře. Při vyšetření měl horečku 38,5 °C, předepsán byl Ampicilin. Téhož dne pacient zaznamenal krvácení z nosu a krev v moči. Stav se nijak nelepšil, nýbrž se naopak zhoršoval. Nakonec byl v neděli (3. 4. téhož roku) hospitalizován na spádové interně v Praze. V krevním obraze při leuko-

cytech  $11,2 \times 10^9/l$  bylo popsáno 63% nezralých neutrofilních elementů (5% blastů, 1% promyelocytů, 30% myelocytů a 27% metamyelocytů), proto bylo žádáno hematologické konzilium. Pacient byl anemický, klidově dušný, transfuze však nebyly podány, pro mírnou trombocytopenii přitom byla zahájena léčba Prednisonem 60 mg denně (!). Hematolog viděl pacienta až v pátek 8. 4. – tedy 19 dní po prvním kontaktu s lékařem. Bylo vysloveno podezření na APL, konstatována konzumpční koagulopatie a podezření na pleuropneumonii – byl indikován překlad do ÚHKT Praha. V ÚHKT byl pacient hospitalizován další den (v sobotu) s bolestmi břicha a soorem, v celkově špatném stavu: tachypnoe 45/min, tachykardie 116/min, elevace jaterních testů, leukocyty  $30,9 \times 10^9/l$ , trombocyty  $75 \times 10^9/l$ , fibrinogen 0,8 g/l. Byla rozpoznána APL a nasazen cytosinarabinosid ve snaze zastavit narůstající leukocytózu (šlo o případ ze začátku 90. let minulého století, ATRA nebyla ještě k dispozici). V pondělí 11. 4. pacient přes veškerou péči umírá, bezprostřední příčinou smrti byl dle pitevního nálezu Budd-Chiariho syndrom a mnohočetné trombózy.

### Kazuistika 3

55letá pacientka, dosud bez výraznějších zdravotních problémů a léčící se pouze pro lehkou insuficienci štítnice, onemocněla koncem ledna spolu s manželem sezónní virózou doprovázenou bolestmi v krku a vysokými horečkami. Asi po týdnu většina potíží ustoupila, cítila se však stále hodně unavená, nevykonná a slabá, více se potila. V polovině února se začaly na nohou, pažích i na břiše spontánně objevovat modřiny velké 2–7 cm v průměru („až si z ní kamarádky utahovaly, že ji manžel bije“). 19. 2. byla na pravidelné kontrole u internisty, který ji pro zvýšenou tvorbu hematocytů odeslal na hematologii. Hematologem byla vyšetřena 25. 2., kdy si kromě modřin stěžovala i na únavnost a nechutenství. V krevním obraze

leukopenie  $1,4 \times 10^9/l$  s těžkou neutropenií  $0,22 \times 10^9/l$  (!) a nižší fibrinogen 1,9 g/l, přesto byl doporučen pouze Pyridoxin a Ascorutin s kontrolou za měsíc (!). Pacientka užívala léky, zdravá se necítila, pro únavu nepracovala. 27. 3. se objevilo poměrně intenzivní krvácení z dásní, po 5 hodinách šla na stomatologii, lékař byl však na dovolené, šla tedy na hematologii, kde byla odmítnuta – lékař nebyl přítomen. Odběry nebyly provedeny, pacientka byla odeslána na internu, kde prakticky nebyla vyšetřena, bez laboratorních odběrů (!), pouze jí bylo doporučeno vysadit léky. Mírné krvácení z dásní pokračovalo ještě 3 dny, šla opět na hematologii, zde si vyslechla noticku o banálních problémech, nicméně byly provedeny kontrolní odběry. Po delší době strávené v čekárně byla pacientka bez dalšího vysvětlení odeslána do fakultní nemocnice na hematologickou kliniku. Dle parere leukocyty  $1,3 \times 10^9/l$ , neutrofily  $0,1 \times 10^9/l$ , trombocyty  $55 \times 10^9/l$ , fibrinogen 1,4 g/l a hemoglobin 97 g/l. Na klinice se rychle potvrdilo podezření na APL a byla zahájena léčba, pacientka dosáhla kompletní remise.

### Kazuistika 4

43letá žena byla ve čtvrtek 6. 9. hospitalizována v okresní nemocnici v severních Čechách pro horečky a bolesti břicha. Pacientka sice byla v minulosti léčena pro karcinom prsu, ale při přijetí nebyly známky aktivity tohoto onemocnění a trvala dlouhodobá remise. Při vstupním vyšetření byla zjištěna pancytopenie, pro kterou byl naslepo a bez vyšetření kostní dřeně (!) nasazen granulocytární růstový faktor (G-CSF). Vzhledem k předchozí chemoterapii pro karcinom prsu byla po několika dnech zvažována možnost sekundární AML a provedena sternální punkce. V myelogramu byly buňky atypického vzhledu, a proto bylo vysloveno podezření na karcinomatózu kostní dřeně. V úterý 11. 9. se náhle objevil epiparoxysmus, postupně desaturace a rozvoj hemiparézy. Bylo tedy provedeno

CT vyšetření, kde bylo zjištěno rozsáhlé subarachnoidální a nitrooční krvácení. V pátek 14. 9. byla nakonec v prekómatu transportována do ÚHKT, kde byla diagnostikována APL a zahájena léčba. Pacientka se dostala do kompletní remise a přežila bez neurologického residua.

### Kazuistika 5

Dosud zdravá, 18letá studentka začala být v polovině prázdnin nápadně unavená, neadekvátně prodělané zátěži. Na začátku srpna ji bolelo v krku, myslela na angínu, teploty ale neměla a potíže za pár dní odezněly. Únavnost dále narůstala, několikrát i kolapsový stav. Vše bez teplot, hubnutí a zvýšeného pocení. V polovině srpna opět několik dní bolesti v krku a současně se zejména na nohou a břiše začaly objevovat modřiny. 30. 8. opět bolesti v krku, ale už s nechutenstvím a horečkou přes 38 °C. Proto šla za 2 dny k praktickému lékaři, kde byl proveden výtěr z krku a doporučena antipyretika. Při kontrole 5. 9. horečky a potíže trvaly, ve stěru z krku byly kultivačně streptokoky. Téhož dne tedy byla odeslána na infekční oddělení s podezřením na mononukleózu. Na ambulanci infekčního oddělení dle parere febrilní (38,1 °C), zvětšené submandibulární uzliny a tonzily, vpravo přitom tonzila se žlutozeleným povlakem. Lékař stav uzavřel jako bakteriální tonzilitidu a předepsal V-PNC. Vzorky krve včetně krevního obrazu byly sice odebrány, ale na výsledky se nečekalo a pacientka byla poslána domů s kontrolou za týden. Laborantka na hematologii si všimla patologického krevního obrazu (leukocyty  $1,74 \times 10^9/l$ , hemoglobin 79 g/l, trombocyty  $78 \times 10^9/l$ ) a upozornila sloužícího hematologa. Hematolog ihned indikoval nátěr a barvení vzorku, ve kterém vzápětí identifikoval elementy typické pro akutní promyelocytární leukemii. Pacientku se podařilo ještě večer kontaktovat, takže hned ráno mohla být potvrzena diagnóza APL a pacientka zahájila léčbu, která vedla k uzdravení.

**Kazuistika 6**

44letý muž byl koncem února hospitalizován pro recidivu trombózy v oblasti bérce. V pondělí 3. 3. byl pro bolesti na hrudi s iradiací do krku a levé paže přeložen na kardiologii do jedné z fakultních nemocnic v Praze. Následující den byla provedena koronarografie bez známek organických změn v povodí věnčitých tepen, plicní angiografie bez známek plicní embolizace. Proto byl přeložen zpět do okresní nemocnice, kde byla při kontrolním odběru zjištěna leukopenie a trombocytopenie, v diferenciálním rozpočtu 25% blastů. Ihned byla provedena sternální punkce a ve středu 5. 3. byl pacient přeložen do ÚHKT s podezřením na APL s leukopenií, která byla vzápětí verifikována, a byla nasazena ATRA. Následující den však pacient náhle umírá, bezprostřední příčinou smrti je infarkt myokardu. Teprve post mortem přichází výsledek pozitivního screeningového testu na Leidenskou mutaci.

**Kazuistika 7**

Dosud zdravý 50letý muž v dobré kondici přenášel 7. 4. těžší náklad. Po chvíli zaznamenal bolestivost v oblasti pravého předloktí a objevil se zde masivní hematom. Šel proto na chirurgickou ambulanci, kde byl zběžně vyšetřen a byly mu doporučeny chladné obklady. Jiné potíže nebyly, cítil se zcela zdravý. O několik dní později se uhořdíl pod levé koleno a opět byl následkem rozsáhlý hematom, dosahující od kolene po kotník. Mezitím progredoval hematom na předloktí, který zasahoval již celé předloktí a hřbet ruky a byl samozřejmě provázen výrazným otokem. Lékařem byl ambulantně vyšetřen 3krát (12. 4., 14. 4. a 15. 4.), naposledy na chirurgické ambulanci fakultní nemocnice. Pokaždé bylo konstatováno neobvyklé krvácení, nikdy ale nebylo provedeno vyšetření krevního obrazu či koagulace, nakonec jen bylo doporučeno výhledové vyšetření na hematologii pro suspektní koagulopatii. Pacient si vyšetření domluvil v okresní nemocnici, kde mu byly odběry prove-

deny 16. 4. Pro patologické výsledky (trombocyty  $42 \times 10^9/l$ , leukocyty  $3,1 \times 10^9/l$ , neutropenie  $0,87 \times 10^9/l$ , hypofibrinogenemie  $0,66 g/l$ ) mu bylo doporučeno zajít během 1–2 dnů na vyšetření do fakultní nemocnice. Na ambulanci hematologické kliniky se pacient dostavil až 18. 4., kdy ve vstupních odběrech byl hemoglobin  $63 g/l$ , trombocyty  $37 \times 10^9/l$  a v diferenciálním obraze 28% patologických promyelocytů, ostatní výsledky zůstaly téměř identické. Byl okamžitě hospitalizován, téměř nepochybná diagnóza APL byla během několika hodin potvrzena i molekulárně geneticky. Léčba byla zahájena ještě téhož dne a pacient přes různé komplikace dosáhl kompletní remise.

**Kazuistika 8**

36letý muž, léčený v minulosti pro alergické bronchiální astma, byl 10. 12. vyšetřen pro bolesti v krku. Nález svědčil pro akutní tonzilitidu, proto byl nasazen Augmentin. Po týdnu léčby nedochází ke zlepšení, proto změna antibiotika na Duomox. Nebylo provedeno laboratorní vyšetření k ozřejmení infekční etiologie. Pacient také udával mírně progredující únavu, ale tomuto údaji nebyla věnována pozornost. Dne 31. 12. byl vyšetřen pro rozmazané vidění na levém oku, jehož příčinou bylo nitrooční krvácení (pre- a intraretinální), pacient si přitom stěžoval na snadnou tvorbu modřin. Při laboratorním vyšetření byla zjištěna závažná bicytopenie (hemoglobin  $74 g/l$  a trombocyty  $5 \times 10^9/l$ ), v diferenciálním rozpočtu bylo přítomno 10% atypických blastických buněk. Proto byl odeslán k vyšetření do fakultní nemocnice. Při vyšetření ve fakultní nemocnici byla zjištěna splenomegalie a krvácivé projevy (petechie, sufuze a hematomy). Ve sternálním punktátu 60% infiltrace blastů, které měly jemně zrnité granule, laločnaté jádro a neobsahovaly Auerovy tyče. Z koagulačních vyšetření byla přítomna jen výrazně zvýšená hodnota D-dimerů a mírné prodloužení protrombinového času (42 s, kontrola 32 s). Na základě morfolo-

gie, cytochemického a imunofenotypizačního vyšetření byly blasty zařazeny jako myelomonocyty a dne 1. 1. byla zahájena chemoterapie kombinací antracyklin + cytosinarabiosid. Dne 3. 1. byl už k dispozici výsledek molekulárně genetického vyšetření, které prokázalo pozitivitu fúzního genu PML/RAR $\alpha$ . (Později byla translokace 15;17 prokázána také cytogenetickým vyšetřením.) Na základě positivity PML/RAR $\alpha$  byla téhož dne přidána do terapie kyselina all-trans retinová (ATRA). Následná léčba byla komplikována ATRA syndromem, nedosažením remise po 1. indukční terapii, akutním infarktem myokardu a AV bloádou III. stupně s nutností kardiostimulace. Nyní je pacient 7 let v molekulární remisi po autologní transplantaci krvetvorných buněk. Tato kazuistika dokumentuje určitou variabilitu klinických projevů a morfologie blastických elementů, kdy správnou diagnózu lze získat jen při použití cytogenetického a molekulárně genetického vyšetření.

**Závěr**

Uvedené kazuistiky dokumentují častou zdoluhavost diagnostického procesu. Selhání jsou na mnoha stranách. Jednak jsou to sami pacienti, kteří bagatelizují své obtíže, nenavštíví včas lékaře. Problémem mohou být i známí lékaři na telefonu, kteří předepisují léky, aniž by pacienta – svého známého – viděli. Četná pochybení, patrně následkem nedostatečné erudice, a tudíž podceňování naléhavosti stavu, byla na straně praktických lékařů, ale i lékařů interních a chirurgických oddělení na okresech i ve fakultních nemocnicích. Nezbyývá než doufat, že tento článek společně s dalšími publikacemi v tomto čísle časopisu Vnitřní lékařství přispěje ke zvýšení povědomí o někdy hyperakutní, ale přesto dobře léčitelné akutní promyelocytární leukemii.

MUDr. Zdeněk Kořístek

[www.fnbrno.cz](http://www.fnbrno.cz)

e-mail: [Zdenek.Koristek@seznam.cz](mailto:Zdenek.Koristek@seznam.cz)

Doručeno do redakce: 9. 6. 2008