

STRUKTURÁLNÍ ZMĚNY KOSTNÍ DŘENĚ PROKÁZANÉ POMOCÍ CELOTĚLOVÉ MAGNETICKÉ REZONANCE JAKO ČASNÝ PROJEV AKUTNÍ LEUKÉMIE

prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.¹, MUDr. David Horák², MUDr. Dagmar Pospíšilová, Ph.D.¹,
MUDr. Jiří Bučil, Ph.D.², doc. MUDr. Martin Tichý, CSc.³, MUDr. Kamila Michálková²,
MUDr. Zbyněk Novák¹, MUDr. Jana Mathonová⁴, prof. RNDr. Marie Jarošová, Ph.D.⁵

¹Dětská klinika LF UP a FN, Olomouc

²Radiologická klinika LF UP a FN, Olomouc

³Ústav patologie LF UP a FN, Olomouc

⁴Dětské oddělení, Nemocnice Kroměříž

⁵Hemato-onkologická klinika LF UP a FN, Olomouc

Autoři prezentují kazuistiku 13,5letého chlapce se šestitýdenní anamnézou celkové slabosti, bolestí nohou při chůzi, postupně i v klidu a ve spánku. Na základě výsledku vyšetření pomocí třífázové scintigrafie, která prokázala zvýšenou četnost impulsů ve stehenní kosti vpravo, bylo doporučeno vyšetření pomocí celotělové magnetické rezonance. Přítomnost patologických dřevných ložisek v obou kostech stehenních a lopatách kostí kyčelních s maximem vpravo upozornila na možnost poškození procesem infiltrativního charakteru. Cílená biopsie z lopaty pravé kosti kyčelní vedla k diagnóze akutní lymfoblastické leukémie ze zralých B-buněk.

Úvod

Diagnóza akutní leukémie v dětském věku obvykle nečiní velké potíže. Výjimku však mohou tvořit případy takzvaných „doutnajících leukémií“ nebo některé preleukemické stavy, které se rozvíjejí pozvolna za přítomnosti nespecifických příznaků, jako jsou bolesti kostí/kloubů, bolesti břicha nebo subfebrilie neznámého původu, při dlouhodobě přiměřených hodnotách krevního obrazu. Pokud jsou tzv. silentní příznaky leukémie přisouzeny jiné nemoci (nejčastěji idiopatické juvenilní artritidě), dochází k diagnostickému omylu, který může negativně ovlivnit prognózu onemocnění. Včasná a přesná diagnóza nádorů krvetvorby dětského věku je dnes považována za prognostický znak s největší vahou. Nové zobrazovací techniky, jakými jsou počítačová tomografie (CT), magnetická rezonance (MRI), celotělová MR, ale i pozitronová emisní tomografie kombinovaná s CT (PET-CT), nejsou dnes běžnou součástí vyšetřovacích postupů pro diagnostiku akutní leukémie. V indikovaných případech mohou mít při iniciální diagnóze hemoblastózy nebo její časné recidivy značný diagnostický přínos.

Kazuistika

Anamnéza. Dítě z druhé nekomplikované gravidity, porod ve 38. týdnu, porodní hmotnost 3 100 g, délka 48 cm, kojený 3 měsíce, další dva měsíce byl krmený odstříkaným mateřským mlékem. Psychomotorický vývoj

byl fyziologický, očkování kompletní podle kalendáře. Nebýval často nemocný. Před osmi lety byl čtyři dny hospitalizován pro synovitidu pravého kyčelního kloubu, užíval antibiotika. Ve věku osmi let byl hospitalizován pro subglotickou laryngitidu. Matka je sledována v hematologické ordinaci pro mutaci faktoru V Leiden (heterozygot), otec je zdravý.

Nynější onemocnění. Asi 6 týdnů trvající slabost, pacient se cítil unavený, při chůzi měl bolesti, bolest ale lokalizoval více do svalů. Posledních deset dnů udával bolestivost v distální oblasti levého stehna, otok ani zarudnutí výše uvedené oblasti nebylo pozorováno. Poslední dny se pro bolest budil i ve spánku, bolest se stupňovala, užíval antiflogistika, po kterých pocítoval přechodnou úlevu. Byl vyšetřen chirurgem, který ordinoval vyšetření rentgenem (rtg stehenní kosti a levé kyčle bylo bez patologického nálezu – obrázek 1). Dále bylo doporučeno vyšetření pomocí třífázové scintigrafie pánve a obou dolních končetin, kde byla v AP/ PA projekci prokázána zvýšená četnost impulsů ve stehenní kosti vpravo dosahující 100% rozdílu oproti referenční oblasti. Hodnoceno jako zvýšená představbová změna stehenní kosti vpravo. Na základě výsledků byla doporučena hospitalizace na Dětském oddělení v Kroměříži. Při přijetí byl 13,5letý chlapec klidný, spolupracoval, celkový stav byl dobrý. Kardiopulmonální nálezy byly fyziologické, břicho bylo volně prohmatné, bez organomegalie, lymfatické uzliny byly nezvětšeny.

Genitál normální, gonády byly na pohmat nebolestivé, nezvětšeny. V oblasti levého stehna byl nepatrný otok, stehno bylo v této oblasti bez dalších známek zánětu, klouby byly volně pohyblivé. Z pomocných vyšetření: k.o.: hemoglobin 119 g/l, leukocyty $7,4 \times 10^9/l$, erytrocyty $4,46 \times 10^{12}/l$, trombocyty $219 \times 10^9/l$, diferenciální rozpočet: segmenty 59%, lymfocyty 39%, eosinofily 2%. ASLO: 200 W.j., CRP 7,2 mg/l, FW 45/75 mm, rentgenové vyšetření pravé a levé stehenní kosti včetně obou kyčlí bylo opakovaně bez strukturálních změn. Speciální hemokoagulační vyšetření prokázalo i u pacienta mutaci (heterozygot) faktoru V Leiden. Bylo doporučeno doplňující vyšetření pomocí magnetické rezonance (FN Olomouc): na skeletu diafýzy a distálních epifýz stehenních kostí bylo oboustranně nápadné asymetrické rozložení červené a žluté kostní dřevě, které neodpovídalo věku. Bylo možno diferencovat asymetrická ložiska ve střední diafýze pravého femuru a distální třetině diafýzy levého femuru (obrázek 2). Kortex byl ohraničen, periostální reakce nebyla diferencována. Byl popsán MR obraz poruchy konverze krvetvorné dřevě s atypickými okrsky, které mohly odpovídat rekonverzi. Pro podezření na myeloproliferativní onemocnění byl pacient přeložen po šesti týdnech trvání potíží na onkohematologické oddělení Dětské kliniky LF UP a FN v Olomouci. Při přijetí byl chlapec unavený, afebrilní, stěžoval si na bolesti v oblasti stehna obou dolních končetin, vpravo vystřelující do třísel. Bolesti

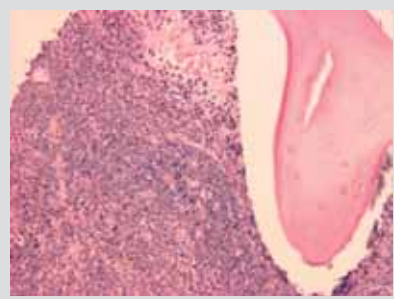
Obrázek 1. Rentgen pánve a horních končů stehenních kostí – jen zcela minimální nepravidelnost struktury v kosti sedací vlevo



Obrázek 4. MR bérů – T1 vážený obraz v koronární rovině: hypointenzní ložisko v proximální metafýze pravé tibie dosahující až k epifyze



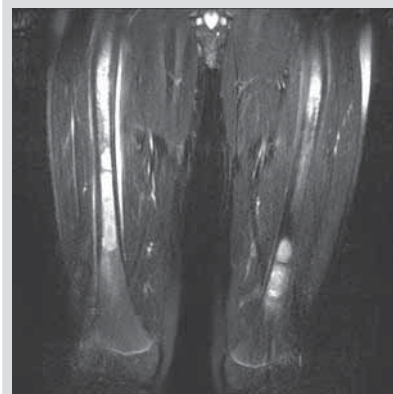
Obrázek 7. Masivní infiltrace lymfoidními elementy. Trámeček kostní spongiózy s přilehlým dřevným prostorem, který je masivně infiltrován středně velkými bazofilními lymfoidními elementy s výraznou proliferační aktivitou a hojnými apoptózami. HE 200x



se stupňovaly při chůzi, nápadná byla typická kachní chůze.

Z pomocných vyšetření: hemoglobin 116 g/l, leukocyty $8,0 \times 10^9/l$, erytrocyty $4,52 \times 10^{12}/l$, trombocyty $332 \times 10^9/l$, diferenční rozpočet: segmenty 53%, tyče 7%, lymfocyty 25%, monocyty 13%, eosinofily 1%, basofily 1%. FW 50/102 mm, CRP 56,6 mg/l, LDH 30,92 μ kat/l. Punkce kostní dřeně: nerovnoměrná buněčnost, převážně normocelulární, granulocytopenie lehce redukována, plynule vyzrávající, bez posunu doleva, lymfocyty početné v normě, některé reaktivní. Chlapec užíval nesteroidní antiflogistika, po kterých opět

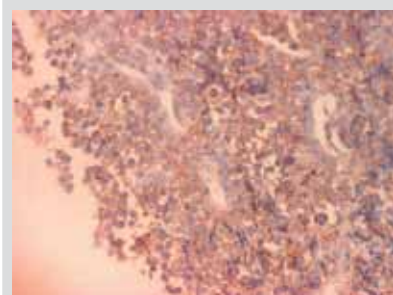
Obrázek 2. MR dolních končetin – STIR obraz v koronární rovině: skelet diafýz femurů oboustranně s patologickou intenzitou signálu kostní dřeně. Na obrázku jsou patrna asymetrická ložiska v diafýze pravého femuru a v proximální a distální třetině diafýzy levého femuru



Obrázek 5. MR pánve - STIR obraz v koronární rovině – pokročilé postižení pánve. Pravá kost kyčelní je homogenně postižena procesem infiltrativního charakteru spolu s měkkotkáňovým edémem v okolí



Obrázek 8. Masivní infiltrace lymfoidními elementy. Membránová pozitivita lymfoidních elementů s protilátkou antiCD20 (klon L26, DakoCytomation). 400x

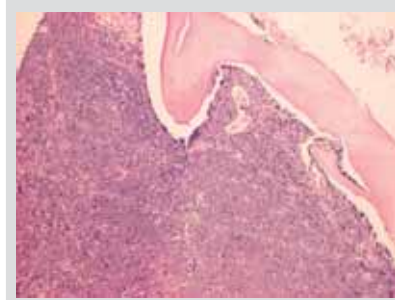


došlo pouze k přechodnému zlepšení stavu, bolesti byly mírnější. Rtg LS páteře byl stále bez strukturálních změn. Progrese bolestí dolních končetin, které výrazně omezovaly chůzi pacienta, vedly ke kontrolnímu vyšetření skeletu dolních končetin pomocí celotělové magnetické rezonance (odstup tří týdnů od prvního vyšetření): byla patrná výrazná progrese nálezu ve smyslu zvětšení patologických dřev-

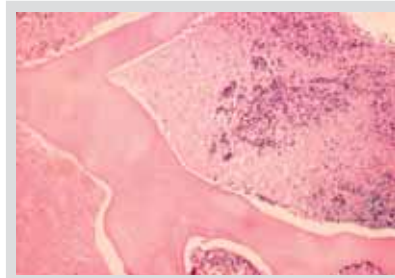
Obrázek 3. MR steh – T1 vážený obraz v koronární rovině: mnohočetná hypointenzní ložiska infiltrativního charakteru v kostní dřeni diafýz obou femurů



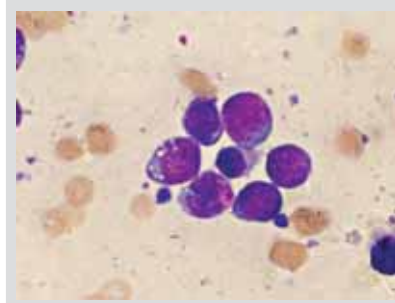
Obrázek 6. Masivní infiltrace lymfoidními elementy. Trámeček kostní spongiózy s přilehlým dřevným prostorem, který je masivně infiltrován středně velkými bazofilními lymfoidními elementy s výraznou proliferační aktivitou a hojnými apoptózami. HE 100x



Obrázek 9. Nekróza nádorových buněk. Kostní spongióza s masivním, ložiskovitě nekrotizujícím lymfoidním infiltrátem v komůrkách. HE 100x



Obrázek 10. Zralá B-ALL. Infiltrace kostní dřeně lymfoblasty s vakuolizovanou bazofilní cytoplazmou a prominujícím jadrem. Giemsa-Romanowski 1000x



vých ložisek ve stehenních kostech oboustranně se známkami dřeňového edému a pokročilé postižení lopat kosti kyčelních infiltrativním procesem s maximem postižení vpravo (obrázky 3, 4, 5). Další patologická ložiska byla pozorována v diáfýze pravého femuru, epifýze a metafýze obou femurů, lumbálním (L4) obratli, proximální metafýze pravé tibie, křížové kosti, pánevní kosti a proximální metafýze humeru. Nález byl uzavřen jako mnohočetné systémové postižení kostní dřeně procesem infiltrativního charakteru. Doporučena byla biopsie z lopaty pravé kosti kyčelní, která byla patologickým procesem postižena homogenně. Buněčná populace punktátu byla tvořena převážně (89 %) lymfoblastickými elementy se silně bazofilní vakuolizovanou cytoplazmou, místy se zářezy (obrázek 10). Cílené trepanobiopsické vyšetření: kostní spongioza, kde prakticky všechny komůrky masivně infiltrovány velkými bazofilními lymfoidními elementy se světlými jádry, většinou s jedním centrálně uloženým jádrem (obrázky 6, 7, 8). Jejich proliferativní aktivita je vysoká, stejně jako jsou hojné i apoptozy a místy struktury s resorbtivními makrofágy vykreslujícími obraz hvězdného nebe. Část této masivní infiltrace je totálně nekrotická s přilehlými trámčky kostní spongiózy (obrázek 9). Tyto elementy exprimují Vimentin a CD20. Další metody s použitím CD3, CD34, CD10, Tdt, NSE, EMA, S100, Chromograin, Synaptophysin, AE1, AE3, CD99 byly negativní. Imunologická klasifikace: CD19 75 %, CD20 64 %, CD79a 45 %, HLADR 63 %, SmlgM 78 %, cyIgM 79 %, cyλ 83 % (závěr: **zralá B-ALL**). Cytogenetická klasifikace: 47,-XY,+7,t(8;14)(q24;q32),?der(13) [25] Přestavba *C-MYC/IgH* byla prokázána ve 180 jádrech interfázových buněk. Delece *RB1* (13q14) nebyla detekována. Fúzní geny *MBCR/ABL*, *mBCR/ABL*, *MLL/AF4*, *TEL/AML1* nebyly prokázány.

Odpověď na léčbu protokolem ALL/NHL BFM 2004: 5. den léčby došlo k redukci blastických buněk ve dřeni na 68,8 %, 29. den na 1,2 %! Rovněž přestavba *C-MYC/IgH* nebyla v buňkách kostní dřeně prokázána již 21. den od zahájení léčby (vyšetřeno 450 jader interfázových buněk).

Diskuze

Nespecifický příznak bolestí kostí a/nebo kloubů je přítomen až u 40 % nově diagnostikovaných dětí s akutní lymfoblastickou leukémií. Abnormality skeletu: metafýzární Vogt-Batyho proužky/projasnění, periostální reakce, osteolýza, osteoskleróza nebo nejčastější osteopenie/osteoporóza (nebo jejich kombinace) mo-

hou být radiologickými metodami prokázány až u 50 % pacientů (6).

Bolesti kloubů a kostí mohou někdy věrně imitovat průběh juvenilní idiopatické artritidy. V případě, že je léčba kortikoidy zahájena bez předchozího vyšetření kostní dřeně, může dojít k přechodnému zlepšení, ale v konečném důsledku mají tyto děti nesrovnatelně horší prognózu a dlouhodobé přežití než děti, které jsou diagnostikovány včas a léčeny adekvátně.

Nové zobrazovací techniky CT, MRI a PET-CT nejsou dnes častou součástí vyšetřovacích postupů pro akutní leukémie, MDS nebo další proliferativní choroby. Opakovaně byly s úspěchem využity při časné diagnóze recidivy/relapsu onemocnění po transplantaci kmenových buněk (2, 4, 7, 8, 9), v době, kdy u pacientů nebyly přítomny žádné hematologické (přítomnost blastů v kostní dřeni nebo periferní krvi), osteologické (Vogt-Batyho linie, osteoporóza a jiné) nebo klinické (lymfadenopatie, hepato-splenomegalie, krvácivé projevy, únava apod.) příznaky základního onemocnění. Lu a spol. využili magnetickou rezonanci podobně jako my k diagnostice akutní lymfoblastické leukémie v iniciálním stádiu onemocnění. Základním předpokladem správné interpretace nálezů MRI je znalost vývojové distribuce/redistribuce krvevorné kostní dřeně. U novorozenců je téměř celá kostní dřev zapojena do procesu hematopoézy a je tedy celulární. V průběhu růstu dochází postupně k úbytku (redistribuci) krvevorné kostní dřeně. Ve věku 25 let je krvevorná dřev soustředěna do axiálního skeletu a do proximálních metafýz femuru a humeru. Zbytek kostní dřeně je tvořen z 80 % tukem, 15 % vodou a 5 % bílkovinami. U starších dětí a dospělých je kostní dřev ve stehenních kostech v T1 vážených sekvencích spinového echa (SE) světlá, při STIR zobrazení (T2 vážený obraz s potlačením tuku) tmavá, což svědčí pro převahu tukové složky. Konverze z tukové

na celulární dřev se objevuje u řady patologických procesů včetně leukémií a maligních lymfomů. MRI vzhledem k rozsáhlejší možnosti zobrazení poskytuje globálnější pohled na kostní dřev než například biopsický materiál. Může případně přispět ke sledování progresu nebo ústupu změn u difúzních dřeňových hematologických procesů tak, jak jsme to mohli dynamicky sledovat i my u našeho pacienta v iniciální fázi jeho maligního onemocnění.

Ani vyšetřovací metody nukleární medicíny nejsou dnes rutinně využívány při diagnostice nádorových onemocnění kostní dřeně, i když iniciální diagnostika dětské leukémie může být někdy nelehká (1). Rozpoznání potenciálu scintigrafických abnormalit, které jsou způsobeny leukemickou infiltrací kosti nebo kostní dřeně, by mohlo usnadnit časnou diagnostiku leukémie. Zvýšené přestavbové změny, patrné při třífázové scintigrafii u našeho pacienta, nás nepřímou navedly na správnou diagnózu. Scintigrafie kosti/kostní dřeně hraje rovněž významnou roli při detekci osteomyelitidy u imunokompromitovaných leukemických dětí s teplotou a bolestmi kostí nebo kloubů.

K časné diagnostice dřeňového leukemického procesu nebo časné recidivy můžeme dnes s úspěchem využít i některé laboratorní metody. Stanovení exprese genu *Wilmsova tumoru-1 (WT1)* genu v punktátu kostní dřeně od pacientů s ALL pomocí kvantitativní RT-PCR můžeme použít buď pro detekci minimální reziduální nemoci, nebo pro diagnostiku nejasných iniciálních stavů (2, 3).

Naše zkušenosti s využitím celotělové MR při časné diagnostice akutní lymfoblastické leukémie jsou v českém písemnictví prioritní. Onkohematologové by si dnes měli uvědomit, že magnetická rezonance, pozitronová emisní tomografie, ale i monitoring *WT1* mohou významně přispět k včasné diagnostice akutních leukémií nebo jejich časné recidivy.

Literatura

1. Bernard EJ, Nicholls WD, Howman-Giles RB, et al. Patterns of abnormality on bone scans in acute childhood leukemia. *J Nucl Med* 1998; 39: 1983–1986.
2. Endo T, sato N, Koizumi K, et al. Localized relapse in bone marrow of extremities after allogeneic stem cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 2004; 76: 279–282.
3. Inoue K, Sugiyama H, Ogawa H, et al. WT1 as a new prognostic factor and new marker for the detection of minimal residual disease in acute leukemia. *Blood* 1994; 84: 3071–3079.
4. Lu CS, Juany IA, Wang CJ, et al. Magnetic resonance abnormalities of bone marrow in case of acute lymphoblastic leukemia. *Acta Paediatr Taiwan* 2003; 44: 109–111.
5. Padmanjali KS, Bakhshi S, Thavaraj V, et al. Bone relapse in acute lymphoblastic leukemia. *Indian Paediatr* 2004; 71: 555–557.
6. Mihál V, Michálková K. Bolesti páteře. *Pediatric pro praxi* 2000; 1: 31.
7. Takali S, Tahala O, Miura Y. Magnetic resonance imaging of femoral marrow in patients with myelodysplastic syndrome or leukemia. *Blood* 1995; 86: 316–322.
8. Takali S, Tahala O. Magnetic resonance imaging of femoral marrow predicts outcome in adult patients with acute myeloid leukemia in complete remission. *Br J Haematol* 2002; 117: 70–75.
9. Ueda S, Kanamori H, Sasaki S, et al. Isolated extramedullary relapse in knee joint after allogeneic bone marrow transplantation for Ph ALL. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21: 319–321.