

# OSTRA BIAŁACZKA PROMIELOCYTOWA (APL) POWIKŁANA OSTRYM ZAPALENIEM TRZUSTKI I KĄTNICY

## ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA (APL) COMPLICATED BY ACUTE PANCREATITIS AND TYPHLITIS

Grażyna Sobol, Agnieszka Mizia, Halina Woś

Klinika Pediatrii ŚAM, Oddział Hematologii Górnośląskiego Centrum Zdrowia Dziecka i Matki w Katowicach

**Streszczenie:** Ostra białaczka promielocytowa (APL) jest rzadką postacią leukemii u dzieci, stanowi ok. 3-5% wszystkich postaci ostrych białaczek nieлимfoblastycznych (ANLL). Wprowadzenie do leczenia kwasu all-transretinowego (ATRA), indukującego różnicowanie komórek blastycznych do dojrzałych form granulocytów, znacznie poprawiło wyniki leczenia. Terapia związana jest z bardzo poważnymi powikłaniami do których należą m.in. zapalenie kątnicy (*typhlitis*) oraz ostre zapalenie trzustki. Przedstawiamy przypadek 13-letniej pacjentki z rozpoznaną w październiku 2001 r. APL, u której na podstawie objawów klinicznych, laboratoryjnych i obrazowych rozpoznano powyższe powikłania. Pomimo tak trudnych w rokowaniu komplikacji dziewczynka przeżyła i pozostaje w remisji choroby zasadniczej.

**Słowa kluczowe:** ostra białaczka promielocytowa (APL), zapalenie kątnicy, ostre zapalenie trzustki, kwas all-transretinowy (ATRA), dzieci

**Abstract:** Acute promyelocytic leukemia (APL) is a rare type of children's leukemias (about 3-5% of all ANLL). Therapy with all-trans-retinoic acid (ATRA), which induce differentiation of blast cells into neutrophils, improve the prognosis of the disease. Therapy is often seriously complicated by acute pancreatitis and typhlitis. We report a case of a 13-year old girl who was diagnosed as having APL. On the basis of clinical symptoms and laboratory examinations the above mentioned complications were recognised. Despite of these severe complications, she survived and stays in remission of APL.

**Key words:** acute promyelocytic leukemia (APL), typhlitis, pancreatitis acuta, all-trans-retinoic acid (ATRA), children

### Wstęp

Ostra białaczka promielocytowa (APL) jest rzadką postacią leukemii u dzieci, stanowi ok. 3-5% wszystkich postaci ANLL (1). Jest specyficznym rodzajem białaczki, która oprócz charakterystycznej morfologii komórek blastycznych charakteryzuje się stałą obecnością translokacji t(15;17). Często obserwowane jest powikłanie w postaci zespołu wewnątrznaczyniowego wykrzepiania (1 - 4). Dzięki wprowadzeniu do leczenia obok chemioterapii, kwasu trans-retinowego (ATRA), indukującego różnicowanie komórek białaczkowych do dojrzałych form granulocytów, wyniki leczenia i rokowanie w tej chorobie uległy znacznej poprawie (CR 30-50% vs. 90%) (1, 5).

*Typhlitis* (z jęz. greckiego typhlon-kątnica) charakteryzuje się martwicą błony śluzowej kątnicy (6 - 9). Jest to rzadkie, ale bardzo poważne powikłanie u pacjentów z niedoborami odporności, szczególnie w przebiegu chorób rozrostowych układu krwiotwórczego. Etiologia schorzenia nie jest dokładnie wyjaśniona, ale w jego powstawaniu odgrywają rolę: chemioterapia, neutropenia, ewentualnie obecność nacieków nowotworowych w kątnicy, zakażenia bakteryjne i grzybicze (6 - 9). Typowy obraz kliniczny *typhlitis* to ból brzucha w prawym dolnym kwadrancie, gorączka septyczna, wodniasta biegunka, pogarszający się dramatycznie stan pacjenta. Rozpoznanie oparte jest na objawach klinicznych i wynikach badań laboratoryjnych (neutropenia, posiew kału i krwi)

oraz ocenie radiologicznej i ultrasonograficznej (rozdęcie kątnicy, obrzęk jej ściany) (6 - 9). Śmiertelność jest bardzo wysoka (50 - 100%) i najczęściej jest spowodowana posocznicą (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*) (2, 5, 6).

Przedstawiamy przypadek 13-letniej pacjentki z rozpoznaną w październiku 2001 r. ostrą białaczką promielocytową. Leczenie, w okresie polekowej neutropenii, powikłane było zapaleniem kątnicy (zespół *typhlitis*) oraz ostrym zapaleniem trzustki, z charakterystycznymi objawami klinicznymi i pracownianymi.

## Opis przypadku

12-letnia dziewczynka (D.I. nr hist. chor. 9523/01) została przyjęta do Oddziału Hematologii Kliniki Pediatrii ŚAM w październiku 2001 r. celem leczenia rozpoznanej na podstawie wcześniejszej konsultacji ostrej białaczki.

Dziecko przekazane z Kliniki Neurologii Wieku Rozwojowego ŚAM, gdzie przebywało z powodu rozpoznanego wirusowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Podczas pobytu w Klinice Neurologii zaobserwowano obniżanie się parametrów czerwonych krwinek i liczby leukocytów, powiększanie się wielkości śledziony. Z tego powodu dziecko konsultowano hematologicznie.

Wykonany mielogram wykazał obecność w szpiku komórek blastycznych, które stanowiły 84% utkania. Blasty morfologicznie odpowiadały promielocytom (duże komórki o grubej ziarnistości, z obecnością pałeczek Auera). Przy przyjęciu do Oddziału Hematologii dziecko było w stanie ogólnym dość dobrym. Stwierdzono powiększenie wątroby i śledziony - obydwie narządy wystawały spod łuku żebrowego na 3 cm.

W morfologii krwi obwodowej mierne obniżenie parametrów czerwonych krwinek (HGB 10,6 g/dl, RBC 3,7 M/μl, HCT 30%), przy mieszczącej się jeszcze w granicach normy wartości leukocytów (WBC 9,7 K/μl) i prawidłowej liczbie płytek krwi (PLT 461,0 K/ul). W rozmazie krwi obwodowej blasty stanowiły 54% krwinek białych.

W badaniu immunofenotypowym szpiku dominowała populacja komórek o fenotypie CD13/CD15/CD33, dająca dodatnią reakcję na MPO (85%).

W badaniu cytogenetycznym szpiku stwierdzono obecność translokacji t(15;17), a biomolekularnym - rearanżację PML/RAR.

Powyższe potwierdzało rozpoznanie ostrej białaczki nie-*limfoblastycznej* promielocytowej (ANLL M3, APL).

Zaplanowano leczenie wg programu ANLL 98 wg PPGdSL-BiCh, przeprowadzając leczenie indukujące z zastosowaniem arabinozydu cytozyny, daunorubicyny i etopozyny oraz, zgodnie z odmianą białaczki, kwasu all-trans retinowego (ATRA). Wykonany w 15 dniu mielogram wykazał obecność ok. 3% blastów, szpik ubogokomórkowy. Planowa kontrola w 22 dniu: szpik bogatokomórkowy, komórki blastyczne stanowiły 4% utkania, morfologia krwi obwodowej prawidłowa.

Stwierdzono całkowitą remisję APL. Dziewczynkę zakwalifikowano do grupy standardowego ryzyka (SR), dalsze leczenie przeprowadzono zgodnie z programem leczniczym dla SR.

W trakcie leczenia dziewczynka zgłaszała miernie nasilone bóle głowy, co wiązano z ATRA.

W 12. dobie od rozpoczęcia leczenia indukującego wystąpiły bardzo nasilone, rozlane bóle brzucha i wymioty. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono znacznie podwyższone stężenie diastazy w surowicy (379,0 U/ml) oraz w moczu (3600,0 U/ml).

W badaniu USG jamy brzusznej zaznaczony był obrzęk trzustki z przewagą części głowowej. Rozpoznano ostre zapalenie trzustki, łącząc przyczynę ze stosowanym ATRA. Konsultacja chirurgiczna wykluczyła konieczność interwencyjnego leczenia. Zastosowano leczenie zachowawcze zgodnie z przyjętymi zasadami (całkowite żywienie pozajelitowe, nawadnianie, osłona antybiotykami, zwalczanie bólu- morphinum).

Uzyskano szybką poprawę kliniczną - zmniejszenie dolegliwości bólowych, normalizacja stężenia diastazy obserwowana od 4. doby (stężenie we krwi 40,0 U/ml, w moczu 56,0 U/ml) co korespondowało z obrazem USG (obraz trzustki prawidłowy).

Z kolei od 7. doby od ukończenia indukcji remisji obserwowano gorączkę neutropeniczną (WBC 1,5-0,1 K/μl). W tym okresie ponowne załamanie stanu ogólnego dziecka, ponowne dolegliwości bólowe brzucha (tym razem zgłaszała nad prawym talerzem biodrowym), oraz rozwijająca się wodnista biegunka (kilkanaście stolców na dobę). Kontrolowane stężenia diastazy pozostawały w granicach normy.

USG jamy brzusznej wykazało poszerzenie kątnicy z obecnością płynu w jej obrębie oraz w uwidocznionych partiach jelit, z wyraźnie osłabioną perystaltyką. Obraz kliniczny odpowiadał zespołowi *typhlitis*.

W morfologii krwi obwodowej, poza neutropenią, odnotowano obniżone wartości PLT (13,0-1,0 K/μl), głęboką hypokaliemię (K 2,8-2,4 mmol/l), kwasotę metaboliczną (pH 7,31-7,28).

Powtarzane badania bakteriologiczne (krew, mocz, kał) dawały wynik ujemny.

Przewodzone intensywne leczenie, którego podstawę stanowiło intensywne nawadnianie pozajelitowe z wyrównaniem gospodarki elektrolitowej i kwasowo-zasadowej, czynniki wzrostu kolonii granulocytarnych i antybiotykoterapia (wankomycyna, netromycyna). Stosowano także całkowite żywienie pozajelitowe. Pomimo takiego prowadzenia stan kliniczny nie ulegał poprawie. W 5. dobie leczenia nastąpiło załamanie stanu ogólnego, oliguria oraz narastanie parametrów nerkowych (kreatynina 2,4-3,0 mg/dl) - dziecko przekazano do Kliniki Intensywnej Terapii, gdzie przebywało 10 dni. Funkcja nerek powróciła bez potrzeby leczenia nerkozastępczego.

Stan kliniczny pozwolił na dalszą realizację programu - prowadzono konsolidację, podczas której nie obserwowano nasilonych powikłań, choć parokrotnie pacjentka demonstrowała podczas leczenia miernie nasiloną biegunkę.

Leczenie podtrzymujące remisję rozpoczęła dość planowo, w marcu 2002 r., aktualnie jest to drugi rok powyższego leczenia. Stan kliniczny pozostaje dobry, dziecko w całkowitej remisji APL, na co wskazuje morfologia krwi obwodowej (HGB 14,0 g/dl, RBC 4,5 M/μl, HCT 41%, WBC 4,8 K/μl, PLT 240,0 K/μl) oraz prawidłowy obraz szpiku kostnego.

## Omówienie

Dla APL charakterystyczna jest translokacja t(15;17) (q22;q21). Większość komórek nieerytroidalnych stanowią hypergranularne blasty przeważnie z obecnością pałeczek Auera, choć istnieją warianty z blastami uboższymi w ziarnistości. Częstość występowania *typhlitis* u dzieci z leukemią wynosi od 10 do 24% (7). Patogeneza *typhlitis* jest wieloczynnikowa. Większość dzieci z tą jednostką leczenia była cytostatykami, ale istnieją również pojedyncze doniesienia o wystąpieniu tego schorzenia u pacjentów nowotworowych przed rozpoczęciem leczenia chemicznego (6 - 9). Lokalizacja zmian w kątnicy wydaje się mieć związek z takimi jej cechami, jak zmniejszona perfuzja naczyniowa i drenaż limfatyczny, większa rozciągliwość i napięcie ściany relatywnie do pozostałej części jelita grubego (7).

Białaczkę promielocytową rozpoznano u dziewczynki na podstawie typowego obrazu szpiku kostnego oraz wyniku badania cytogenetycznego i biomolekularnego. Z kolei za rozpoznaniem *typhlitis* przemawiał typowy obraz kliniczny z dominującymi objawami bólowymi w obrębie jamy brzusznej, wodnistą biegunką oraz charakterystycznym obrazem kątnicy w badaniu USG. Charakterystyczny był okres wystąpienia schorzenia - stan polekowej neutropenii.

Zgodnie z doświadczeniami również innych autorów, w leczeniu zasadniczą rolę wydaje się odgrywać intensywne

nawadnianie pozajelitowe z wyrównaniem zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej, stosowanie żywienia pozajelitowego, leczenie neutropenii (czynnik wzrostu kolonii granulocytarnych, G-CSF) oraz antybiotykoterapia (6 - 9). Zastosowanie powyższego leczenia pozwoliło na uzyskanie pełnej regresji powikłań, co pozwoliło na kontynuację leczenia choroby zasadniczej.

Wymienione objawy kliniczne związane były również z rozpoznaniem u dziewczynki, na podstawie wyników badań biochemicznych (diastazy krew, mocz), *pancreatitis acuta*. Ostre zapalenie trzustki było najpewniej następstwem stosowania w leczeniu kwasu all- trans retinowego (ATRA). *Pancreatitis acuta* wymieniane jest jako możliwa do wystąpienia komplikacja w trakcie leczenia tym preparatem (1, 10, 11). Pomimo dramatycznie ciężkiego stanu klinicznego w okresie powikłań dziewczynka uzyskała całkowitą remisję białaczki, która utrzymuje się do dzisiaj.

Przypadek prezentujemy z uwagi na rzadkość występowania ostrej białaczki promielocytowej u dzieci oraz z uwagi na pomyślny wynik leczenia tej choroby pomimo powikłań o najtrudniejszej prognozie (*typhlitis*, *pancreatitis acuta*).

## Wnioski

1. U dzieci leczonych z powodu białaczki w przypadku nasilonych bólów brzucha oraz biegunki, szczególnie w okresie neutropenii, należy podejrzewać *typhlitis*.

2. Intensywne leczenie: wyrównanie gospodarki wodno-elektrolitowej, żywienie pozajelitowe, stymulacja wzrostu liczby granulocytów oraz antybiotykoterapia stanowią zasadnicze postępowanie terapeutyczne w przypadku *typhlitis*.

3. U dzieci z APL leczonych preparatem kwasu all-trans retinowego należy monitorować stężenie diastazy z uwagi na zagrożenie *pancreatitis acuta*.

## PIŚMIENNICTWO:

1. Schaison G. S. Acute promyelocytic leukemia in children. *Ped. Hematol. Oncol.* 1998, 15, 203-206.
2. KołECKI P. Ostra białaczka nielimfoblastyczna. W: Białaczki u dzieci, red. U. Radwańska. Wrocław, Volumed 1998, 5, 97-113.
3. Calleja E. M., Warrell R. P. Jr Differentiating agents in pediatric malignancies: all-trans retinoic acid and arsenic in acute promyelocytic leukemia. *Curr. Oncol. Rep.* 2000, 2 (6), 519-523.
4. Guglielmi C., Martelli M. P., Diverio D., Fenu S., Vegna M. L., Cantu-Rajoldi A., Biondu A., Cocita M. G., Del-Vecchio L., Tabilio A., Avvisati G., Basso G., Lo-Coco F. Immunofenotype of adult and childhood acute promyelocytic leukemia: correlation with morphology, type of PML, gene breakpoint and clinical outcome. A cooperative Italian study on 196 cases. *Br. J. Haematol.* 1998, 102 (4), 1035-1041.
5. Mann G., Reinhardt D., Ritter J., Hermann J., Schmitt K., Gadner H., Creutzig U. Treatment with all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia reduces early deaths in children. *Ann. Hematol.* 2001, 80 (7), 417-422.
6. Nowak K., Stolarska M., Zalewska-Szewczyk B., Drygalski R., Bodalski J. Zespół typhlitis w przebiegu leczenia ostrych białaczek u dzieci - obserwacje własne. *Prz. Pediatr.* 1999, 29 (3), 245-247.
7. Paulino A. F. G., Kenney R., Forman E. N., Medeiros L. J. Typhlitis in a patient with acute lymphoblastic leukemia prior to the administration of chemotherapy. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1994, 16 (4), 348-351.
8. Kaste S. C., Flynn P. M., Furman W. L. Acute lymphoblastic leukemia presenting with typhlitis. *Med. Pediatr. Oncol.* 1997, 28, 209-212.
9. Schlatter M., Snyder K., Freyer D. Successful nonoperative management of typhlitis in pediatric oncology patients. *J. Pediatr. Surg.* 2002, 37 (8), 1151-1155.
10. Fernaux P., Pollet J. P., Vanden Bossche L. Treatment of acute promyelocytic leukemia. A report of 70 cases. *Leuk. Lymphoma* 1991, 2, 249-256.
11. Degos L., Domberet H., Chomienne C. All-trans retinoic acid as a differentiating agent in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1995, 85, 2643-2653.

Adres do korespondencji:

Dr med. Grażyna Sobol  
Klinika Pediatrii ŚAM, Oddział Hematologii  
Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka i Matki  
ul. Medyków 16  
40-752 Katowice  
tel. (0-32) 207 17 45  
fax: (0-32) 207 17 21  
e-mail: [klinikapediatrici@slam.katowice.pl](mailto:klinikapediatrici@slam.katowice.pl)

