

CZU: 616.155.392.8-036.11-053.2

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.2-76.15>

## LEUCEMIA MIELOMONOBLASTICĂ ACUTĂ LA COPII, PARTICULARITĂȚILE INFILTRĂRII EXTRAMEDULARE ÎN BAZA UNUI CAZ CLINIC

GOLBAN Rodica<sup>1</sup>,  
LISIȚA Natalia<sup>1</sup>,  
DEDIU Luminița<sup>1,2</sup>,  
CRANGACI Marin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

<sup>2</sup>IP Universitatea de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu

**Summary.** Acute myelomonoblastic leukemia in children, the particularities of extramedullary infiltration based on a clinical case.

**Introduction:** Childhood acute myeloid leukemia (AML) represents approximately 5% of childhood malignancies and 15% to 25% of pediatric acute leukemia. The extramedullary manifestation of infiltrating clonal blast populations in a variety of organs and tissues in acute myeloid leukemia (AML) is defined as a distinct entity in the 2016 WHO classification of myeloid neoplasms, myeloid sarcoma. The rate of complete remission after induction chemotherapy was lower in patients with extramedullary infiltration, overall survival and event-free survival were not different between patients with and without extramedullary infiltration.

**Purpose of the study:** Presentation of a clinical case of ALM type M4 with the presence of an extramedullary infiltrate in the tissue of the central nervous system in children.

**Materials and methods:** The clinical, paraclinical, imaging data of the patient were studied in parallel with the specialized literature on similar cases.

**Results:** Boy, 5 years old, goes to the doctor with accusations of bilateral palpebral edema, bilateral temporal region edema and bilateral exophthalmos, more pronounced on the left. In the general analysis of the blood: - Hemoglobin - 89 g/l, Leukocytes -  $7.2 \times 10^9/l$ ; unsegmented neutrophil - 1%; segmented - 18%; lymphocytes - 44%; monocytes - 20%; blast cells - 16%; Platelets -  $70 \times 10^9/l$ ; VSH - 44 mm/h. During the physical examination: the peripheral lymph nodes are palpable. No signs of central nervous system damage. It is supposed the diagnosis: Acute myeloid leukemia, sarcoma, or neuroblastoma. A medullary puncture: moderately cellular marrow was determined, with blast cells 15.2%. Morphologically, it is more similar to acute myelo-monoblastic leukemia FAB-M4. Computerized Tomography-multiple, hyperdense pathological foci, with localization with in and bilateral extraorbital, associated with exophthalmos. The formation from the sphenoid sinus extends to the nasopharynx, through the pterygopalatine fossa, with narrowing of the lumen and mass effect on the palatine tonsils. Immunophenotyping: CD45-/+ SS low 8% population, CD36+ 6% CD64+ monoblasts 8%, Promonocytes /monocytes - (CD64+/CD14+) 25%. He underwent treatment according to the AML BFM 2004 program with numerous complications, and cranial radiotherapy. At the moment, the child is in morphological remission.

**Conclusions.** The differential diagnosis of hyperdense intracranial masses may include neuroblastoma, meningioma, lymphoma, metastases, or sarcomas. Correct and early diagnosis and initiation of specific treatment are essential to increase the survival rate in cases of acute leukemia in children.

**Key words:** extramedullary infiltration, acute myelomonoblastic leukemia.

**Резюме.** Острый миеломонобластный лейкоз у детей, особенности экстрамедуллярной инфильтрации на примере клинического случая.

**Введение:** На детский острый миелолейкоз (ОМЛ) приходится примерно 5% детских злокачественных новообразований и от 15% до 25% детского острого лейкоза. Экстрамедуллярное проявление инфильтрирующих популяций клональных бластов в различные органы и ткани при остром миелолейкозе (ОМЛ) определяется как отдельный объект в классификации ВОЗ 2016 года миелоидных новообразований, миелоидной саркомы. Частота достижения полной ремиссии после индукционной химиотерапии была ниже у пациентов с экстрамедуллярной инфильтрацией. Общая выживаемость и бессобытийная выживаемость не различались между пациентами с экстрамедуллярной инфильтрацией и без нее.

**Цель исследования:** Изложение клинического случая ОМЛ типа М4 с наличием экстрамедуллярного инфильтрата в ткани ЦНС у ребенка.

**Материалы и методы.** Клинические, параклинические, визуализирующие данные пациента изучались параллельно со специализированной литературой по аналогичным случаям.

**Собственные результаты:** Мальчик, 5 лет, обратился к врачу с жалобами на двусторонний отек век, двусторонний отек височной области и двусторонний экзофтальм, более выраженный слева. В общем анализе крови: - Гемоглобин - 89 г/л, Лейкоциты -  $7,2 \times 10^9/\text{л}$ ; нейтрофил несегментированный - 1%; сегментированные - 18%; лимфоциты - 44%; моноциты - 20%; бластные клетки - 16%; Тромбоциты -  $70 \times 10^9/\text{л}$ ; ВШ - 44 мм/ч. При физикальном осмотре: пальпируются периферические лимфатические узлы. Признаков поражения ЦНС нет. Предполагается диагноз острого миелолейкоза. саркомылинейробластомы, саркомаилинейробластома. Выполнена медулярная пункция, где определялся костный мозг умеренно клеточный, бластных клеток 15,2%, Морфологически он больше похож на острый миеломонобластный лейкоз ФАБ-М4. Компьютерную томографию-наличие множественных гиперденсивных патологических очагов, внутри и двусторонний экстраорбитальный, связанный с экзофтальмом. Аналогично образование из клиновидной пазухи распространяется на носоглотку, через крыло-небную ямку, с сужением просвета и массовым воздействием на небные миндалины. Иммунофенотипирование: CD45-/+ SS низкий 8% населения, CD36+ 6% CD64+ монобласты 8%, Промоноциты /моноциты - (CD64+/CD14+) 25%. Проходил лечение по программе ОМЛ БФМ 2004, краниальное лучевое терапия. На данный момент у ребенка наблюдается морфологическая ремиссия.

**Выводы.** Дифференциальный диагноз гиперплотных внутричерепных образований может включать нейробластому, менингиому, лимфому, метастазы или саркомы. Правильная и ранняя диагностика и начало специфического лечения имеют важное значение для повышения выживаемости при остром лейкозе у детей.

**Ключевые слова:** экстрамедулярная инфильтрация, острый миеломонобластный лейкоз.

### Introducere.

Leucemia mieloidă acută la copii (AML) reprezintă aproximativ 5% din afecțiunile maligne la copii și 15% până la 25% din leucemia acută pediatrică. Ratele de vindecare raportate variază de la 60% la 70% în țările dezvoltate și boala cauzează mai mult de jumătate din decesele leucemice la copii [1]. Unul dintre potențialii factori de prognostic la acești copii este infiltrarea extramedulară, o mai puțin cunoscută sub denumirea de sarcommieloid, tumoră mieloidă extramedulară și sarcom granulocitar. Toți acești termeni definesc o acumulare de blasti de origine mieloidă, care formează o masă tumorală cu ștergerea arhitecturii țesutului nativ la nivelul orice situs anatomic extramedular [1]. Manifestarea extramedulară a populației lor blastice clonale infiltrate într-o varietate de organe și țesuturi în leucemi amieloidă acută (AML) este definită ca o entitate distinct în clasificarea OMS din 2016 a neoplasmelor mioide, sarcom mieloid [2]. Se poate dezvolta de novo izolat sau ca parte a prezentării inițiale AML la fel poate fi întâlnită la copii cu recidivă. Locurile comune ale infiltrării extra medulare sunt osul și periostul, orbita, ganglionii limfatici, pielea și țesuturile moi, testicule, tract gastrointestinal și peritoneu. Conform datelor literaturii rata de remisiune completă după chimioterapia de inducție a fost mai mică la pacienții cu infiltrație extramedulară. Cu toate acestea, supraviețuirea globală și supraviețuirea fără evenimente nu au fost diferite între pacienții cu și fără infiltrație extramedulară.

### Scopul studiului.

Prezentarea unui caz clinic de LAM tip M4 cu prezența unui infiltrat extramedular în țesutul sistemului nervos central la copii.

### Materiale și metode.

Au fost studiate datele clinice, paraclinice, imagistice ale pacientului în paralel cu literatură de specialitate privind cazurile similare.

### Rezultate proprii.

Băiat, 5 ani se adresează la medic cu acuze de edem palpebral bilateral, edem al regiunilor temporale bilateral și exoftalm bilateral, mai pronunțat de stânga (fig. 2). În analiza generală a sîngelui la adresare se depistează: - Hemoglobina - 89 g/l, Leucocite -  $7.2 \times 10^9/\text{l}$ ; Neutrofile nesegmentate- 1%; segmentate - 18%; limfocite - 44%; monocite - 20%; cellule blastice- 16%; Trombocite -  $70 \times 10^9/\text{l}$ ; VSH - 44 mm/h. Este transferat către o instituție terțiară de oncologie pediatrică, pentru investigații și tratament.

La examenul fizic: ganglionii limfatici periferici se palpează: bilateral laterocervical -0.5 cm-2 cm; axilari pe stînga pînă la 2 cm; submandibular median -2,5 cm în diametru. Ficatul se palpează 2,5 cm sub rebordul costal drept, splina nu se palpează. Fără semne de afectare a sistemului nervos central. Se presupune diagnosticul de Leucemie acută mieloidă, sarcom sau neuroblasom.

În tabelul de mai jos avem datele de laborator a pacientului la momentul internării (tab. 1).

Tabelul 1.

Datele de laborator la internare

	Datele pacientului	Valoarea de referință
Leucocite	$12,8 \times 10^9/\text{l}$	$4-9 \times 10^9/\text{l}$
Mielocite	3%	0%
Segmentate	16%	47-72%
Eozinofile	1%	0-1%
Limfocite	40%	19-737%

<b>Monocite</b>	<b>23%</b>	3-11%
<b>Celule blastice</b>	<b>15%</b>	0-5%
<b>VSH</b>	<b>56 mm/h</b>	2-15 mm/h
<b>Hemoglobina</b>	<b>76 g/l</b>	120-140 g/l
Eritrocite	<b>2,1 x 10<sup>12</sup>/l</b>	3,7-4,7 10 <sup>12</sup> /l
<b>Trombocite</b>	<b>53 x10<sup>9</sup>/l</b>	150-450 x10 <sup>9</sup> /l
Acid homovanilic	6,37 mg/g	1,4-6,5 mg/g
Acidul vanilmandelic	3,7 mg/g	1-11 mg/g
NSE	8,39 ng/ml	0-17 ng/ml
Creatinina	57,7 μmol/l	52,2-119,3 μmol/l
Acid uric	295 μmol/l	89,2-475,8 μmol/l
<b>Feritina</b>	<b>221 ng/ml</b>	7-84 ng/ml
Hemoglobina A	95,3%	
Hemoglobina A2	2,6%	
Hemoglobina F	2,1%	
ALT	11,4 U/L	<45 U/L
<b>Fosfataza alcalină</b>	<b>385,4 U/l</b>	82-331 U/l
<b>LDH</b>	<b>646 U/l</b>	135-225 U/l

A fost efectuată puncție medulară unde se determină maduvă moderat celulară, cu celule blastice 15,2 %, monocite 26%, megacariocite nu se determină, numărul de trombocite este redus. După morfologie mai mult se aseamănă cu leucemie acută mielomonoblastică FAB-M4.

Având în vedere edem palpebral bilateral, edem al regiunilor temporale bilaterale și exoftalm bilateral, mai pronunțat de stânga se efectuează Tomografia Computerizată (fig. 1) (nu s-a putut efectua IRM) unde se determină prezența focarelor patologice multiple, hiperdense, cu localizare intra și extraorbitală bilaterală, asociate cu exoftalmie. În mod similar, formarea din sinusul sfenoidal se extinde până la nazofaringe, prin fosa pterigopalatină, cu îngustarea lumenului și efect de masă asupra amigdalelor palatine. Focare de țesut patologic hiperdens, pe partea inferioară stângă a osului parietal. Reacții periostale agresive. Otita medie și mastoidita bilaterală.

Imunofenotipare: CD45-/+ SS low 8% populație, CD36+ 6%CD64+ monoblasts 8%, Promonocite/monocyte – (CD64+/CD14+) 25%.

A efectuat tratament conform programului AML BFM 2004, I bloc de inducere a remisiunii, AdxE (Ci-



Figura 1. Imagini CT ale pacientului la momentul internării.

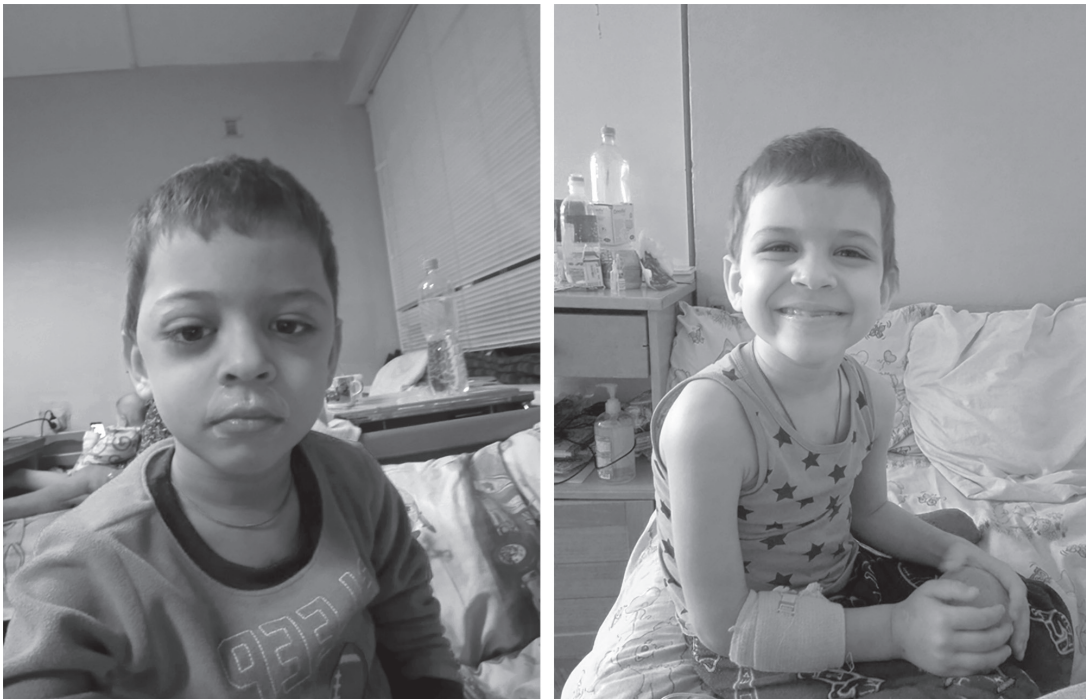


Figura 2. Pacientul la internare (prima imagine), pacientul în timpul tratamentului (imaginea a 2-a)

tarabin Caelix, Etoposid, Puncții lombare cu administrarea intratecală a tripluterapiei: Metotrexat, Cytarabin, Prednisolon. A suportat cu neutropenie febrila, pancitopenie, pneumonie polisegmentară bilaterală. Sepsis. Se repeat medulograma în vederea stabilirii evoluției maladiei: Celuleblastice 0%. Maduva osoasă este bogată celulară, polimorfă. Megacariocite și trombocite sunt în limitele normei.

Următoarele blocuri de inducere a remisiunii conform programului AML BFM 2004, haM (Citarabin, Mitoxantron, Intratecal: Metotrexat, Cytarabin, Prednisolon), AI - (Citarabin, Idarubicin), Intratecal: Metotrexat, Cytarabin, Prednisolon), haM (Citarabin, Mitoxantron, Intratecal: Metotrexat, Cytarabin, Prednisolon), HAE (Citarabina, Etopozid PL: Intratecal: Metotrexat, Cytarabin, Prednisolon). a suportat cu neutropenie febrilă, trombocitopenie, pneumonie lob inferior pe dreapta, pneumonie bilaterală.

După curele de chimioterapie s-a efectuat cure de radioterapie craniană la accelerator linear doza sumară 18 Gy, fractionate în 12 ședințe.

La moment la copil se constată misionare morfologică.

### Concluzii.

Diagnosticul diferențial al masei intracraniene hiperdense poate include neuroblastomul, meningiomul, limfomul, metastazele sarcomatoase. Diagnosticul corect și timpuriu și inițierea tratamentului

specific sunt esențiale pentru a crește rata de supraviețuire în cazurile de leucemie acută la copii.

### Bibliografie.

1. Kim EH, Im SA, Lee JW, Kim S, Cho B. Extramedullary Infiltration in Pediatric Acute Myeloid Leukemia on Surveillance Magnetic Resonance Imaging and its Relationship With Established Risk Factors. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2022 Apr 1;44(3):e713-e718. doi: 10.1097/MPH.0000000000002353. PMID: 35319510; PMCID: PMC8946590.
2. Eckardt, JN., Stölzel, F., Kunadt, D. et al. Molecular profiling and clinical implications of patients with acute myeloid leukemia and extramedullary manifestations. *J Hematol Oncol* 15, 60 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01267-7>
3. Hu G., Lu A., Jia Y., Zuo Y., Wu J., & Zhang L. Prognostic Impact of Extramedullary Infiltration in Pediatric Low-risk Acute Myeloid Leukemia: A Retrospective Single-center Study Over 10 Years. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 2020, 20 (11), e813–e820. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clml.2020.06.009>
4. Elgarten CW, Aplenc R. Pediatric acute myeloid leukemia: updates on biology, risk stratification, and therapy. *Curr Opin Pediatr*. 2020; 32(1) :57-66. doi: 10.1097/MOP.0000000000000855. PMID: 31815781.
5. Kobayashi R., Tawa, A., Hanada, R., Horibe, K., Tsuchida, M., & Tsukimoto, I. (2007). Extramedullary infiltration at diagnosis and prognosis in children with acute myelogenous leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*, 48, 393–398. <https://doi.org/10.1002/pbc.20824>