

Izolovaná infiltrace ledviny suspektními leukemickými buňkami – kazuistika s komplexní diferenciální diagnostikou neobvyklého stavu

Isolated kidney infiltration by suspected leukemic cells – complex differential diagnostics and an unusual case report

Vičar P.¹, Weinbergerová B.², Krejčí M.², Žáčková D.², Podstavková N.², Divácká P.³, Hotárková S.⁴, Svobodová I.⁴, Bednařík Z.⁴, Kamarádová K.^{5,6}, Borský M.², Ježíšková I.², Doubek M.², Hermanová M.⁴, Král Z.², Mayer J.²

¹ LF MU Brno

² Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

³ Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

⁴ I. ústav patologie LF MU a FN u sv. Anny v Brně

⁵ AeskuLab Patologie, Unilabs Company, Praha

SOUHRN: Práce předkládá popis případu s vyslovenou závažnou suspekci na izolovanou difúzní infiltraci ledviny leukemickými myeloidními buňkami, avšak bez primárního postižení kostní dřeně a bez patologického nálezu na zobrazovacím vyšetření. To vše u pacientky došetřované pro současné febrilie nejasné etiologie, akutní neoligurickou renální insuficienci, mikrocytární anémii, váhový úbytek, nechutenství, suchý kašel a mírnou splenomegalii. Pro hematologa neobvyklý a nevysvětlitelný případ tak vyžadoval komplexní diagnostický postup zahrnující opakovaná biptická vyšetření kostní dřeně a ledviny, která následně leukemickou infiltraci nepotvrdila. Symptomatologie a patologické laboratorní nálezy promptně zareagovaly na zavedenou léčbu kortikoidy a stav byl uzavřen jako akutní tubulointersticiální nefritida.

KLÍČOVÁ SLOVA: akutní myeloidní leukemie – leukemická infiltrace ledviny – myelosarkom – renální insuficience – teploty nejasné etiologie – tubulointersticiální nefritida

SUMMARY: This article describes a case of highly suspected isolated diffuse kidney infiltration by myeloid leukemic cells, without primary bone marrow involvement or any pathological imaging findings in a patient presenting with fever of unknown origin, acute kidney injury, microcytic anaemia, weight loss, anorexia, dry cough and mild splenomegaly. This complex diagnostic process thus required repeated biopsy of both bone marrow and kidney, which subsequently ruled out leukemic infiltration. The presenting symptoms and pathological laboratory findings responded promptly to corticosteroid treatment, and our patient was finally diagnosed with tubulointerstitial nephritis.

KEY WORDS: acute kidney injury – acute myeloid leukaemia – fever of unknown origin – kidney leukemic infiltration – myelosarcoma – tubulointerstitial nephritis

ÚVOD

Akutní myeloidní leukemie (AML) je vzácné onemocnění s incidencí 3,5 případů na 100 000 obyvatel za rok charakteristické nádorovou transformací hematopoetické kmenové buňky a s ní spojenou ztrátou schopnosti buněčné diferenciace a následnou nekontrolovanou proliferací leukemických blastů

s útlakem fyziologické krvetvorby [1]. Leukemické blasty mohou infiltrovat *de facto* jakýkoli orgán s nejčastějším výskytem extramedulárního postižení u AML s vyžíváním, myelomonoblastické a monoblastické AML [2–4]. Myelosarkom (myeloidní sarkom, granulocytární sarkom, chlorom) představuje extramedulární nádorovou masu pro-

liferujících myeloidních blastů diagnostikovanou obvykle souběžně s diagnózou AML nebo v jejím průběhu, s incidencí 2–9 % a velmi špatnou prognózou [3,5,6]. Ve výjimečných případech se může myelosarkom (MS) objevit i před nástupem leukemie, a to až v řádu několika měsíců, s incidencí 0,6–2 % [4–9]. Běžnými místy postižení

MS jsou kůže, kosti, měkké tkáně a další orgány, jako jsou reprodukční orgány, lymfatický aparát, orgány zažívacího traktu a centrální nervový systém [4–6,8]. Na rozdíl od pitevních nálezu, které velmi často myelosarkom popisují v ledvinách, je jeho výskyt *ante mortem* popisován zřídka – pravděpodobně vzhledem k současné chabé symptomatologii [9–11]. Akutní renální insuficience v souvislosti s extramedulární infiltrací ledvin při AML je v literatuře popsána většinou pouze formou kazuistik [12–14].

V naší práci popisujeme případ pacientky s vysloveným závažným a pro hematologa nevysvětlitelným podezřením na izolovanou leukemickou infiltraci ledviny, avšak bez primárního postižení kostní dřeně a bez korelátu na zobrazovacím vyšetření, zjištěnou v rámci diferenciální diagnostiky febrilií nejasné etiologie, akutní neoligurické renální insuficience, anémie a váhového úbytku. Kazuistika popisuje širokou komplexní diferenciální diagnostiku indukovanou závažným histologickým nálezem u mladé ženy.

POPIS PŘÍPADU

Začátkem května roku 2020 byla na naši kliniku po předchozím 2měsíčním došetřování na spádovém interním a hematologickém pracovišti přijata do té doby zdravá 18letá žena pod obrazem febrilií nejasné etiologie (subfebrilie až febrilie lehce nad 38 °C, dominantně v odpoledních a večerních hodinách, bez třesavky medikamentózně řešené paracetamolem bez antibiotik), suchého kašle, nechutenství s váhovým úbytkem 8 kg za měsíc, mikrocytární anémie nevyžadující substituční léčbu, hraniční splenomegalie na ultrazvuku a hraniční fluorodeoxyglukózové (FDG) aktivitě v tělech obratlů a zvětšené sleziny dle PET/CT (*positron emission tomography/computed tomography*). Trepanobiopsie provedená 27. dubna 2020 neprokázala žádný signifikantní patologický nále v kostní dřeni vč. imunofenotypizačního vyšetření, pouze reaktivní populaci plazmocytů bez průkazu klonality. Podobně ani

ostatní vyšetření provedená lékaři referujícího pracoviště během posledních 2 měsíců před příjmem na naši kliniku – transthorakální echokardiografie, prostý zadopřední snímek hrudníku, sonografie třísel a axil – neodhalila možnou etiologii obtíží pacientky. V předchorobí nebyl zaznamenán kontakt s infekcí, toxickými látkami, pacientka nebrala žádné léky vč. hormonální antikoncepce. V době zahájení vyšetřování na spádovém pracovišti byly dostupné parametry renálních funkcí: S-kreatinin: 114 μmol/l, CKD-EPI: 1,01 ml/s/1,73m².

Objektivní vyšetření při přijetí identifikovalo pouze bledší kolorit kůže a sliznic. Laboratornímu nálezu dominovaly nefropatie se sníženou kreatininovou *clearance* grade 3 a mikrocytární anémie chronických chorob grade 2 dle CTCAE verze 5.0 (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) [15]. V močovém sedimentu byla pouze mírná erytrocyturie a leukocyturie. Vedlejšími nálezy byly mírná elevace D-dimerů, fibrinogenu a C-reaktivního proteinu a zvýšená sedimentace erytrocytů. Dvacetičtyřhodinový sběr moči prokázal zvýšené odpady celkové bílkoviny. V diferenciálním rozpočtu leukocytů nebyly zaznamenány žádné početní odchylky. Pro vysoké *suspicion* na možnou infekční bakteriální etiologii uvedené symptomatologie jsme 14. května 2020 zahájili empirickou antibiotickou léčbu amoxicilinem-kyselinou klavulanovou. Vstupní výsledky analyzovaných laboratorních parametrů a zobrazovacích vyšetření jsou uvedeny v tab. 1.

V rámci široké diferenciální diagnostiky jsme zvažovali infekční, autoimunitní a nádorovou etiologii. Indikovali jsme sérii laboratorních testů k průkazu autoimunitních nemocí (RF, ASLO, C3, C4, CIK, ANA, ANCA, ENA a další), ke screeningu infekční a nádorové etiologie vč. opakovaného provedení SARS-CoV-2 PCR nazofaryngeálního stěru, série mikrobiologických vyšetření hemokultur, moči a stěrů dutiny ústní a rekta, sérologických vyšetření virových a bakteriálních původců in-

fekce (hepatitidy A, B, C, E, a další), testy na průkaz parazitárních nemocí, tuberkulózy, HRCT (*high resolution computed tomography*) plic, sonografie ledvin a vývodného močového systému vč. dopplerovské monitorace renálních tepen, gynekologického, ORL a stomatologického vyšetření, transesofageální echokardiografie (tab. 1). Antibiotickou léčbu jsme dne 19. května 2020 změnili na cílený klaritromycin pro sérologický průkaz protilátek třídy IgG a IgM proti *Mycoplasma pneumoniae*. V opakovaně provedeném aspirátu kostní dřeně vč. trepanobiopsie byl nále normální trilineární hematopoézy s reaktivním množením plazmocytů, monoklonalita séra nebyla prokázána. Všechna ostatní uvedená vyšetření nevykázala žádný patologický nále či odchylku, které by přiblížily etiologii klinického stavu naší pacientky.

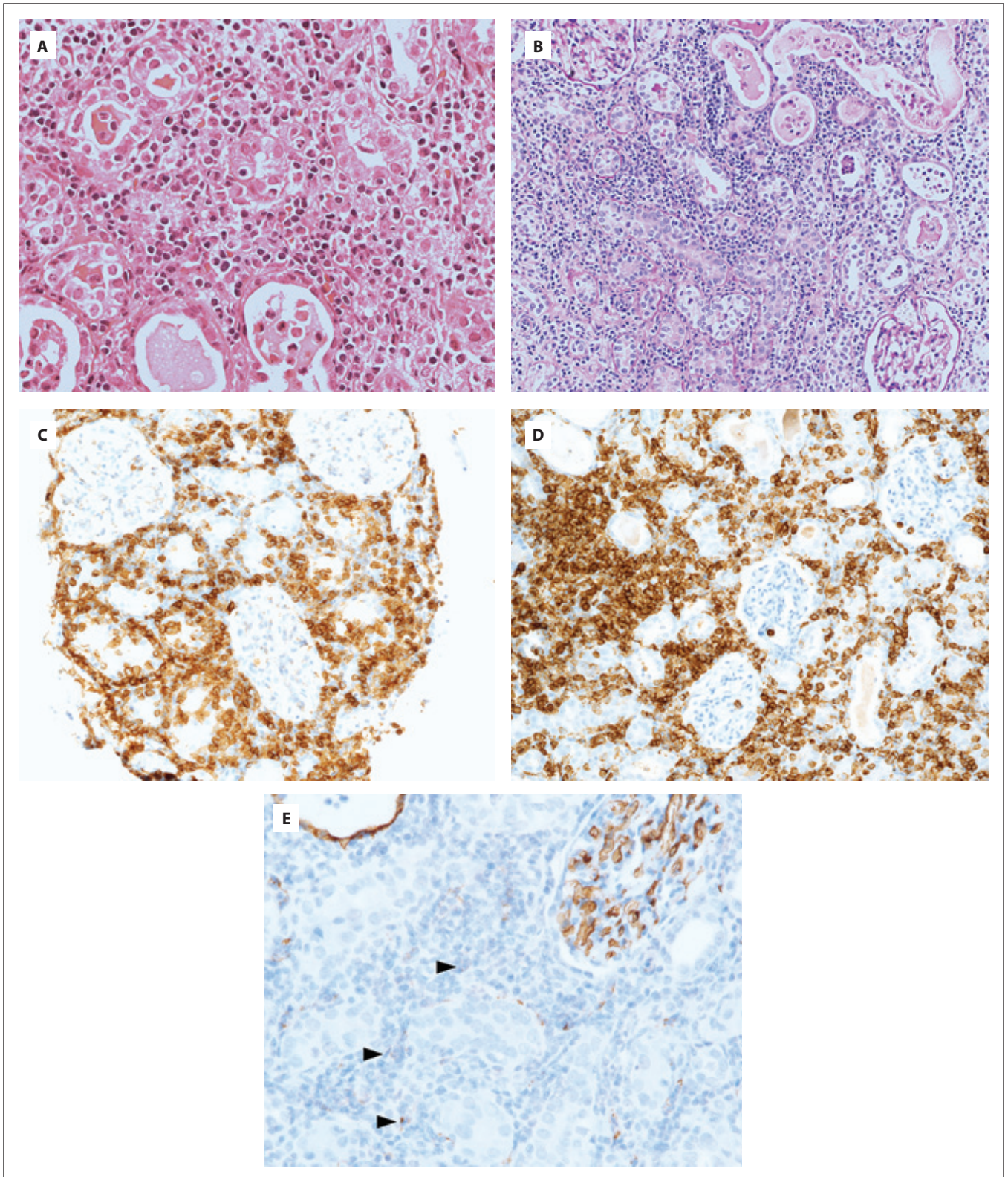
Vzhledem k trvající symptomatologii s mírnými laboratorními známkami postižení ledvin, jejíž patogenezi jsme neznali, jsme se nakonec rozhodli indikovat biopsii ledviny. V lokální anestezii byla dne 20. května 2020 provedena biopsie levé ledviny pod ultrazvukovou kontrolou. Výkon proběhl bez komplikujících událostí. V rámci komplexního došetření zobrazovacími technikami byla dne 3. června 2020 navíc provedena PET/MR (PET/magnetická rezonance) hrudníku až pánve s nálezem přetrvávající stacionární mírné splenomegalie 12,5 × 10,0 × 5,0 cm s difúzní lehce vyšší FDG aktivitou v kostní dřeni a thymu uzavřené jako reaktivní etiologie při probíhajícím zánětlivém procesu. Vzhledem k výskytu plicní embolie v rodinné anamnéze (2× u otce) a vstupních známek aktivace procesů krevního srážení u pacientky byla provedena rozsáhlá diagnostika vrozených a získaných trombofilních stavů vč. vyšetření dopplerovské ultrasonografie žilního systému dolních končetin bez průkazu jakékoli laboratorní patologie a bez známek klinicky němé trombózy.

Biopsie ledviny zastihla renální kůru délky 10 mm s celkem 33 zachycenými glomeruly normálního vzhledu (0 glo-

Tab 1. Vstupní charakteristika popisovaného případu – výsledky laboratorních a zobrazovacích vyšetření provedených v rámci diferenciální diagnostiky.

Druh vyšetření	Hodnota/ výsledek	Druh vyšetření	Hodnota/ výsledek
Krevní obraz			
leukocyty ($\times 10^9/l$)	5,87	sTFR (mg/l)	4,5
erythrocyty ($\times 10^{12}/l$)	3,61	S-feritin ($\mu g/l$)	191
hemoglobin (g/l)	99	S-Fe ($\mu mol/l$)	4,5
hematokrit (l/l)	0,30	TSH, FT4, B12, folát, volný hemoglobin, haptoglobin, FHB	norma
střední objem erytrocytů (fl)	83,9	Mikrobiologická vyšetření	
trombocyty ($\times 10^9/l$)	286	kultivace moči, výtěru z nosu, výtěru dutiny ústní, perianálního stěru, aerobní/anaerobní hemokultury	bez průkazu kauzálního patogena
retikulocyty	2,5 %	výtěr dutiny ústní	Candida albicans masivně
Mikroskopický diferenciální rozpočet leukocytů (%)			
neutrofilů	68	SARS-CoV-2 nasofaryngeální stěr PCR	negativní
tyče	1	parvovirus B19 sérum PCR	negativní
lymfocyty	19	Mantoux test, Quantiferon test	negativní
monocyty	9	Sérologická vyšetření	
eosinofily	3	HIV, CMV, EBV, hepatitidy A, B, C, E, <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Salmonella enteritidis</i> , <i>Borelia burgdorferi</i> , <i>lues</i> , <i>Rickettsia</i> , <i>hantaviry</i> , <i>Ehrlichia</i> , <i>ornitóza</i> , <i>psitakóza</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> O3, O9; <i>Yersinia pseudotu- berculosis</i> ; anti-HEV IgG, IgM; <i>Chlamydia pneumo- niae</i> IgA, IgM EIA; <i>Legionella pneumophila</i> Ig EIA; <i>Bordetella pertusis aglutinace</i> , <i>toxin</i> IgG EIA; <i>Listeria monocytogenes aglutinace</i> ; <i>Listeria ivanovii aglutina- ce</i> ; <i>Toxocara</i> IgG ELISA; <i>Anaplasma</i> IgG a IgM	negativní
metamyelocyty, myelocyty, promyelocyty, plazma- tické buňky, nediferencované buňky, nediferenco- vané blasty	0	<i>Chlamydia pneumoniae</i> IgG EIA	pozitivní
Koagulační vyšetření			
protrombinový čas (R)	0,95	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> IgG a IgM EIA	pozitivní
fibrinogen (g/l)	5,97	1,3-beta-D-glukan (pg/ml)	22 (nega- tivní)
aPTT (R)	1,12	Parazitologická vyšetření	
D-dimery ($\mu g/ml$)	0,77	schistozomiázy, larvární toxokarózy, trichinelózy, jaterní fasciolózy, cysticercózy, hydatidózy, filariózy, amebiázy, leishmaniózy	negativní
etanol-gelifikační test	pozitivní	Zobrazovací vyšetření	
lupus antikoagulans, FV Leiden, protrombin G20210A	negativní	RTG hrudníku, HRCT plic, RTG OPG, PND, USG bří- cha, Duplexní USG renálních tepen, USG třísel, USG axil, Duplexní USG žilního systému dolních končec- tin, transthorakální a jícnová echokardiografie	bez sig- nifikanční patologie
Biochemická vyšetření			
urea (mmol/l)	5,9	Vyšetření specialisty	
kreatinin ($\mu mol/l$)	152	ORL, stomatologické, gynekologické vyšetření	bez sig- nifikanční patologie
CKD-EPI (ml/s)	0,71	spirometrie, CO-difúze, krevní plyny	bez sig- nifikanční patologie
24hodinový sběr moči – odpady celkové bílkoviny (g)	0,38		
Na, K, Cl, Ca, P, Mg, KM, bilirubin celkový, ALT, AST, GGT, ALP, LD, albumin, CB, CK, myoglobin, IgG, IgA, IgM, IgE	norma		
CRP (mg/l)	44,9		
prokalcitonin ($\mu g/l$)	0,05		
C3, C4, CIK, RF, ASLO, ANA, p-ANCA, c-ANCA, ENA skrining IgG, anti DS-DNA, anti SS-DNA, anti Ro, anti Jo, anti Scl-70, anti La, anti Sm, anti U1-nRNP, APCA IgG, APCA IgG, anti GbM IgG, HLA B27, anti- gliadin IgA, IgG, anti-tkáňová transglutamináza IgA, IgG, EMA IgA, IgG, ARA IgA, IgG, ACS IgA, IgG	norma/ negativní		
beta-2-mikroglobulin (mg/l)	2,44		
CEA, AFP, CA 19-9, CA 15-3, CA 125, hCG, AFP	norma		
IgG4, enzym chylotriosidáza, alfa-1-antitrypsin	norma		

EIA – enzymová imunoassay, ELISA – *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*, HRCT – *high resolution computed topography*, ORL – otorinolaryngologické vyšetření, PET – pozitronová emisní tomografie, RTG – rentgenové vyšetření, UZ – vyšetření ultrazvukem



Obr. 1. Mikroskopický nálezn biopsie ledvinného parenchymu v základním barvení hematoxylin-eosinem v celkovém zvětšení 400× (A), v celkovém zvětšení 200× v barvení Periodic Acid Schiff (B) a imunohistochemický průkaz CD4 (C), CD43 (D) a CD34 (E).

Ve všech snímcích zachyceno rozšířené tubulointersticiu ledviny s denzní smíšenou zánětlivou celulizací. Tubuly multifokálně se zánětlivým infiltrátem intraepiteliálně (tubulitidou), intraluminálně četné neutrofilní granulocyty, uromukoid a proteinový exsudát. Zastížené elementy jsou střední velikosti a exprimují markery CD4 a CD43. Zhruba 5 % buněk je granulárně pozitivní v průkazu CD34 (šipky).

Tab. 2. Imunohistochemická charakteristika intersticiálního infiltrátu ledviny se suspektní monocytárně/monoblastickou diferenciací.

Znak	Výsledek
LCA	pozitivita četných elementů v intersticiu, 3+ pozitivita lymfocytů, 1–2+ pozitivita atypických buněk
CD34	pozitivita endotelu, fokálně granulární nebo slabá pozitivita některých buněk v intersticiu, celkově okolo 5 %
CD43	2–3+ pozitivita většiny buněk v intersticiu a v kapilárách
CD4	2–3+ pozitivita většiny buněk v intersticiu
CD163	kolísající 1–3+ pozitivita části intersticiální buněčné populace
CD10	pozitivita stromatu a tubulů, intersticiální elementy negativní
CD117+ (c-KIT)	slabší pozitivita v tubulech, elementy v intersticiu negativní
TdT	negativní
myeloperoxidáza	pozitivita disperzních zralých neutrofilů, většina buněk v intersticiu negativní
CD20	pozitivita části lymfoidní populace, větší části intersticiálních elementů negativní
CD15	pozitivita polynukleárů
CD56	nevyšetřeno pro nedostatek materiálu
Ki67	kolísající proliferací aktivita, maximálně okolo 40 %

CD – cluster of differentiation, LCA – leukocyte common antigen, TdT – terminální deoxynucleotidyl transferáza

bálně zaniklých), bez proliferace, bez de-
pozit (IF detekce IgG, IgA, IgM, C3, C1q,
lehkých řetězců kappa a lambda: vše ne-
gativní). Dominující morfologií byla infil-
trace intersticia hodnocená jako součást
tubulointersticiální nefritidy. Vzhledem
k ne zcela typické morfologii zánětlivých
intersticiálních elementů v I. čtení patolo-
gem byl zaslán bioptický vzorek ledviny
ke II. čtení. Na základě výsledku I. čtení
histologie bioptického vzorku ledviny se
závěrem tubulointersticiální nefritidy při
současné trvajícím symptomatologii sub-
febrilií, nechutenství, elevace CRP, neoli-
gurické renální insuficience s proteinurií
a anémie jsme v kooperaci s nefrology
zahájili dne 9. června 2020 pulz kortiko-
steroidů (Solumedrol 125 mg/den i.v. cel-
kem 3 dny) s promptním efektem ústupu
subfebrilií, nechutenství, poklesu CRP. Pa-
cientku jsme propustili z hospitalizace
dne 12. června 2020 na pokračující per-
orální kortikoterapii – Medrol 32 mg/den.

Výsledek II. čtení přinesl dne 22. června
2020 překvapivou diferenciací diagnos-
tickou rozvahy nálezu intersticiální
infiltrace populací elementů se suspektní
monocytárně/monoblastickou diferenciací,
případně plazmocytoidními den-
dritickými buňkami (obr. 1A–1E). Jed-

nalo se tedy o závažné podezření na
infiltraci leukemického charakteru.
Přesná imunohistochemická charakte-
ristika infiltrátu je popsána v tab. 2.

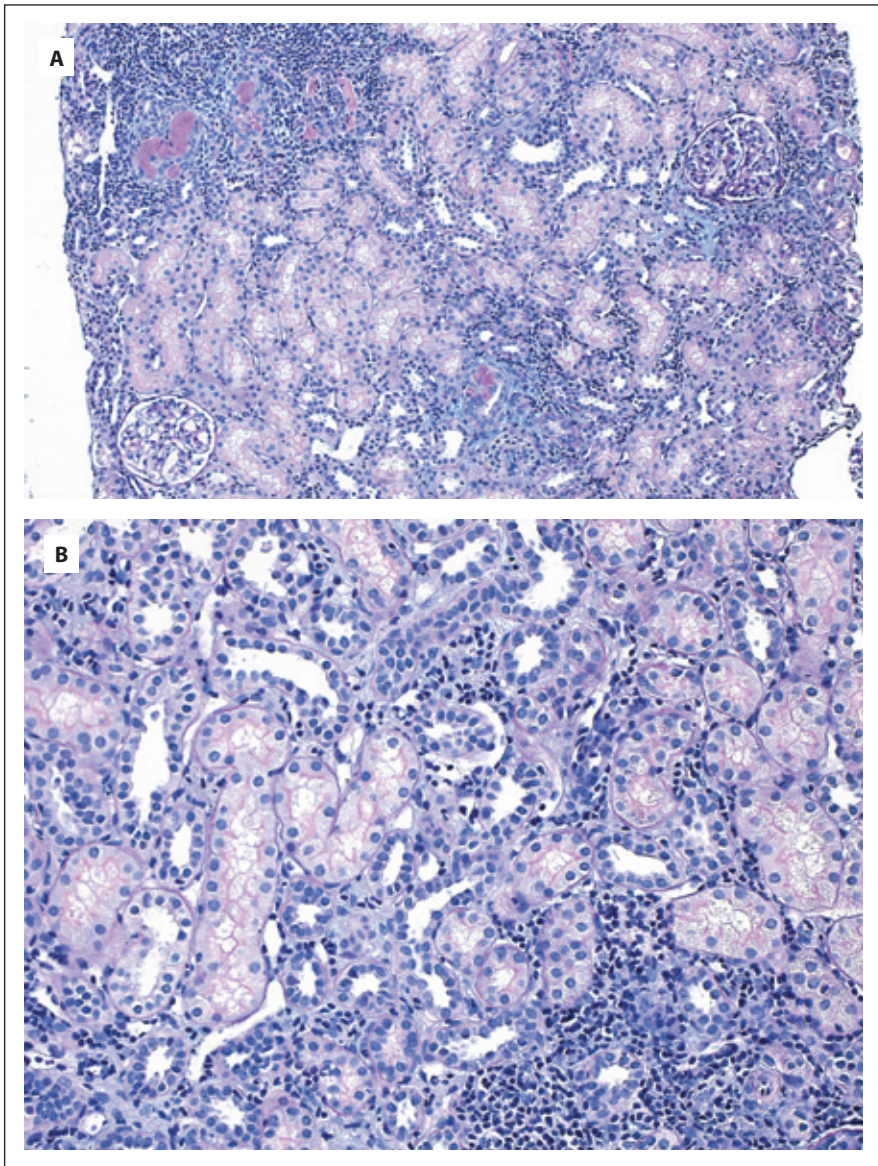
Z pohledu hematologa se diagnóza izo-
lované leukemické infiltrace parenchy-
mového orgánu bez patologického ko-
relátu na zobrazovacím vyšetření a bez
leukemické infiltrace kostní dřeně zdála
jako vysoce nepravděpodobná. Navzdory
tomu jsme v té době u již zcela asympto-
matické pacientky s normálními parame-
try krevního obrazu vč. diferenciací
rozpočtu leukocytů, ledvinných funkcí
a CRP vzhledem k suspekci na závažné
hematoonkologické onemocnění indiko-
vali komplexní přešetření. Dne 30. června
2020 jsme provedli re-trepanobiopsii bez
průkazu jakékoli patologie krvetvorby
vč. imunofenotypizačního, cytogenetic-
kého a histologického vyšetření kostní
dřeně. Dne 21. července 2020 byla vzhle-
dem k neobvyklé morfologii infiltrace
ledvinného parenchymu při současné
nemožnosti dalšího detailního imunohis-
tochemického dourčení pro nedostatek
materiálu (a tak i nevhodnosti provedení
III. čtení bioptického vzorku) provedena
nekomplikovaná re-biopsie levé ledviny
s odběrem vzorků ke komplexnímu vyšet-

ření histologickému, imunotypizačnímu
a technikou sekvenování nové generace
(*next generation sequencing* – NGS) po-
mocí genového panelu VariantPlex® Core
Myeloid Kit for Illumina (Archer). Histolo-
gické vyšetření verifikovalo intersticiální
infiltrát s převahou T buněčné populace
v souvislosti s tubulointersticiální nefriti-
dou. Původní zvažovaný infiltrát leukemic-
kého vzhledu již ve vzorku přítomen nebyl
(obr. 2A, B). Imunotypizačním vyšetřením
byly zachyceny převážně T lymfocyty, při-
čemž populace blastů či myeloidních
buněk nebyla prokázána. NGS analýza
vzorku ledvinné tkáně neidentifikovala
žádnou mutaci v rámci panelu 37 testova-
ných genů u myeloidních malignit.

V rámci pravidelné dispenzarizace
v hematologické a nefrologické ambu-
lanci byla u pacientky postupně snižo-
vána dávka kortikoidů a k 2. listopadu
2020 byla tato zcela ukončena. V sou-
časné době trvá kompletní remise tu-
bulointersticiální nefritidy, pacientka je
zcela bez symptomů s normálními pa-
rametry laboratorních testů (tab. 3).

DISKUZE

Popsaný případ pacientky dokumentuje
závažné a neobvyklé podezření na izolova-



Obr. 2. Mikroskopický nálezn biopsie ledvinného parenchymu v celkovém zvětšení 100× v kombinovaném barvení PAS + Alcianová modř (A), v celkovém zvětšení 200× v kombinovaném barvení PAS + Alcianová modř (B). V obou snímcích patrný výrazný úbytek zánětlivého infiltrátu v intersticiu, tvořený dominantně mononukleáry a minoritně polymorfonukleáry, v tubulech jen fokálně tubulitida, místy uromukoid intraluminálně.

nou infiltraci ledviny leukemickými myeloidními buňkami vyslovený na základě komplexní diferenciatní diagnostiky hořeček neznámého původu a současné neoligurické renální insuficience.

Diferenciatní diagnostika febrilií nejasné etiologie (*fever of unknown origin* – FOU) se úzce prolíná všemi obory medicíny a představuje často svízelný, postupný a rozsáhlý diagnostický proces využívající řadu speciálních labo-

ratorních a zobrazovacích metod a vyšetření [16]. Akutní tubulointerstiální nefritida (TIN) představuje skupinu chorob s velmi rozdílnou etiologií. Často se na jejím rozvoji uplatňuje současně několik faktorů (např. infekce a obstrukce). Vyloučíme-li pyelonefritidu, pak u většiny případů jde o imunitně zprostředkovanou reakci na nejrůznější léky, autoantigeny a infekce, vč. extrarenálních (např. spála). Akutní TIN je re-

lativně vzácná diagnóza (představuje méně než 2 % renálních biopsií). V posledních letech se uvádí, že nejčastějším důvodem rozvoje TIN jsou reakce na léky (cca 70 % případů). U naší pacientky bylo postižení ledvin dominujícím příznakem a manifestovalo se dříve, než započala léčba antibiotiky. Biopsie ledviny byla provedena 6 dní od započetí antibiotické léčby. Infiltrace parenchymu ledviny u TIN je obvykle smíšená s variabilní příměsí plazmocytů a eozinofilů. Monotónní typ infiltrace „blastického“ vzhledu, jako je v našem případě, je krajně neobvyklý. I když jednoznačná etiologie TIN určena nebyla a můžeme o ní pouze spekulovat, mezioborová spolupráce, cílené hematologické vyšetření a reakce na zvolenou léčbu našťastí pro pacientku vedly ke kompletní normalizaci ledvinných funkcí a kompletnímu ústupu klinických obtíží.

Kazuistika naší pacientky dokumentuje komplexnost vyšetřovacího postupu u FOU se současnou neoligurickou renální insuficiencí, proteinurií, mikrocytární anémií a váhovým úbytkem, který ve svém důsledku vyžadoval provedení renální biopsie. Následně bylo vysloveno závažné, avšak pro hematology nezvyklé a nepravděpodobné podezření na leukemickou infiltraci ledvinného parenchymu bez průkazu primárního postižení kostní dřeně při AML a bez korelátu na zobrazovacím vyšetření při myelosarkomu.

Extramedulární infiltrace tkání a orgánů leukemickými blasty (extramedulární leukemie, EML) je v literatuře popisována až u 40 % pacientů s AML [2,17]. Častěji se EML vyskytuje u dětí s AML typu M4 a M5 dle FAB klasifikace [2,17]. Nejčastěji postiženými orgány EML jsou kůže, měkké tkáně, kosti, gingivy a centrální nervový systém [4–6,8]. Myelosarkom je nejčastější forma EML představující lokalizovanou nádorovou masu s velmi raritním průkazem v ledvinách *ante mortem* [12–14]. Diagnóza je založena na průkazu ložiskového procesu pomocí zobrazovacího vyšetření a na histologické a imunohistochemické ana-

lýze bioptického vzorku. Daleko častěji je MS ledvin diagnostikovaný *post mortem* [10]. Extramedulární ložisková infiltrace ledviny myelosarkomem, projevující se jako první příznak AML (nebo předcházející její diagnózu AML), byla publikována formou kazuistik, přičemž v jednom případě byla diagnostikována AML a v druhém případě blastický zvrát CML [9,11].

Doposud byly podobně v literatuře popsány – opět pouze formou kazuistik – případy difuzní extramedulární infiltrace ledviny bez průkazu ložiskového procesu (myelosarkomu) při AML s akutní renální insuficiencí [12–14]. Čtyři publikované případy uváděly anamnézu variabilní symptomatologie vč. únavy, břišní bolesti, zvracení a průjmů, váhového úbytku. Pacienti vykazovali akutní renální insuficienci a zobrazovacími vyšetřeními byla ve třech případech zjištěna oboustranná nefromegalie. Současně měly uvedené případy diagnostikovanou AML typu M2 nebo M4 s doprovodnou leukocytózou a onkologická léčba u všech vedla k úpravě renálních parametrů.

Podobné symptomy byly prezentovány i v případě naší pacientky s vysloveným podezřením na difuzní leukemickou infiltrační ledviny, u které jsme však na rozdíl od publikovaných případů ani opakovaným trepanobiopickým vyšetřením kostní dřeně infiltrační hematologickou malignitou neprokázali. Izolovaná difuzní leukemická infiltrace ledviny bez primárního postižení kostní dřeně nebyla doposud v literatuře popsána. Pokud se jednalo o lokalizované postižení ledvin, jak bylo popsáno výše, pak pouze formou myeloidního sarkomu s korelátem na zobrazovacím vyšetření. V našem případě jsme zobrazovacími vyšetřeními vč. PET/MR žádný patologický nález na ledvinách opakovaně nedetekovali. Navzdory zmíněným skutečnostem jsme z důvodu vyslovení podezření na tak závažný nález infiltrace tkáně hematologickým maligním onemocněním u mladé pacientky a kvůli nedostatečnému materiálu první biopsie přistoupili

Tab. 3. Výstupní charakteristika popisovaného případu – výsledky laboratorních vyšetření.

Druh vyšetření	Hodnota/výsledek
Krevní obraz	
leukocyty ($\times 10^9/l$)	5,1
erytrocyty ($\times 10^{12}/l$)	4,47
hemoglobin (g/l)	127
hematokrit (l/l)	0,4
střední objem erytrocytů (fl)	88,6
trombocyty ($\times 10^9/l$)	249
Mikroskopický diferenciální rozpočet leukocytů (%)	
neutrofilly	54
tyče	1
lymfocyty	41
monocyty	4
eosinofily	0
metamyelocyty, myelocyty, promyelocyty, plazmatické buňky, nediferencované buňky, nediferencované blasty	0
Koagulační vyšetření	
protrombinový čas (R)	0,86
fibrinogen (g/l)	2,03
aPTT (R)	0,82
Biochemická vyšetření	
urea (mmol/l)	4,5
kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	84
CKD-EPI (ml/s)	1,47
Na, K, Cl, Ca, P, Mg, KM, bilirubin celkový, ALT, AST, GGT, ALP, LD, albumin, CB, CRP	norma

k rebiopsii ledviny. Ať už se její provedení retrospektivně jeví jako jakkoli diskutabilní, při provedení zkušeným nefrologem je bezpečná. Také jsme přistoupili k důslednému opakovanému došetření kostní dřeně a zároveň histologickému došetření bioptického vzorku postižené tkáně vč. využití metod imunofenotypizačních a molekulárně-biologických s vědomím zpracování materiálu nestandardního pro uvedené techniky. Uvedená komplexní diagnostika již v našem případě následně leukemickou infiltrační nepotvrdila. Pacienti s takto závažnou suspekci na onkologické onemocnění by každopádně měli být dlouhodobě a pravidelně dispenzarizováni v kooperaci erudovaného hematologa a nefrologa.

ZÁVĚR

Kazuistika představila v literatuře doposud nepublikovaný a z pohledu hematologa nezvyklý případ popisující závažné podezření na izolovanou extramedulární difuzní leukemickou infiltrační ledviny bez korelátu na zobrazovacím vyšetření u mladé pacientky komplexně došetřované pro současnou neoligurickou akutní renální insuficienci a horečky nejasné příčiny. Práce dokumentovala význam hodnocení nálezu z jednoho bioptického vzorku více patologií a někdy nevyhnutelnou nutnost rebiopsie k verifikaci závažného nálezu. Zároveň je však potřeba posuzovat nálezy s rozvahou a vyhnout se případnému excesivnímu vyšetřování a unáhleným diagnostickým závěrům.

Literatura

1. Arber DA, 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.
2. Byrd JC, Edenfield WJ, Shields DJ, Dawson NA. Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: a clinical review. *J Clin Oncol*. 1995;13(7):1800–1816.
3. Wang HQ, Li J. Clinicopathological features of myeloid sarcoma: Report of 39 cases and literature review. *Pathol Res Pract*. 2016; 212(9):817–824.
4. Pileri SA, Ascani S, Cox M-C, et al. Myeloid sarcoma: Clinico-pathologic, phenotypic and cytogenetic analysis of 92 adult patients. *Leukemia*. 2007;21:340–350.
5. Almond LM, Charalampakis M, Ford SJ, et al. Myeloid sarcoma: presentation, diagnosis, and treatment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(5):263–267.
6. Paydas S, Zorludemir S, Ergin M. Granulocytic sarcoma: 32 cases and review of the literature. *Leuk Lymphoma*. 2006;47:2527–2541.
7. Meis JM, Butler JJ, Osborne BM, Manning JT. Granulocytic sarcoma in nonleukemic patients. *Cancer*. 1986;58:2697–2709.
8. Yamauchi K, Yasuda M. Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma: Report of two cases and a review of 72 cases in the literature. *Cancer*. 2002;94:1739–1746.
9. Agrawal V, Gupta A, Gupta R, Sharma MC, Das P. Nonleukemic granulocytic sarcoma of kidney with mixed phenotype blasts: a diagnostic dilemma. *Indian J Pathol Microbiol*. 2011;54(3):606–608.
10. Liu PI, Ishimaru T, McGregor DH, Okada H, Steer A. Autopsy study of granulocytic sarcoma (chloroma) in patients with myelogenous leukemia, Hiroshima-Nagasaki 1949–1969. *Cancer*. 1973;31:948–955.
11. Bagg MD, Wettlaufer JN, Willadsen DS, et al. Granulocytic sarcoma presenting as a diffuse renal mass before hematological manifestations of acute myelogenous leukemia. *J Urol*. 1994;152(20):2092–2093.
12. Duda J, Zoger S. Presentation of M4 acute myeloid leukemia in anuric renal failure with hyperuricemia and enlarged kidneys. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24:55–58.
13. Tapper EB, Luptakova K, Joyce RM, Tzachanis D. A 78-year-old man with acute myeloid leukemia (AML) and acute renal failure. *Am J Case Rep*. 2014;15:364–367.
14. Aratani S, Aburakawa S, Ryotokuji T, et al. Primary tumor infiltration and severe acute kidney injury in patients with acute myeloblastic leukemia. *J Nippon Med Sch*. 2020;87(1):43–48.
15. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf. Accessed 23 January 2021.
16. Křivanová A, Adam Z, Mayer J, et al. Teplota nejasné etiologie: příčiny a diagnostický postup. *Vnitř Léč*. 2007;53(2):169–178.
17. Bisschop MM, Révész T, Bierings M, et al. Extramedullary infiltrates at diagnosis have no prognostic significance in children with acute myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2001;15(1):46–49.

PODÍL AUTORŮ NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

PV, BW – napsání rukopisu
 BW, MK, DŽ, NP, PD, SH, IS, ZB, KK, MB, IJ, MD, MH, ZK, JM – diagnostika a léčba pacienta, revize rukopisu.

PODĚKOVÁNÍ

Práce byla podpořena grantem MZ ČR – RVO (FNBr 65269705).

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ O KONFLIKTU ZÁJMŮ

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Do redakce doručeno dne: 26. 10. 2021.

Přijato po recenzi dne: 22. 11. 2021.

MUDr. Barbora Weinbergerová, Ph.D.

Interní hematologická a onkologická

klinika LF MU a FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail:

weinbergerova.barbora@fnbrno.cz

JIŽ OD PRVNÍHO RELAPSU U PACIENTŮ S MNOHOČETNÝM MYELOMEM
PŘEDLÉČENÝCH PŘÍPRAVKEM REVLIMID® 1-4

PŘEDEJTE ŠTAFETU IMNOVIDU¹⁻⁴

**Kombinace založené na pomalidomidu
jsou jedinou schválenou léčebnou možností
s prokazatelnou účinností u pacientů
předléčených lenalidomidem.²⁻⁴**

Revlimid je základem léčby nově diagnostikovaného mnohočetného myelomu.⁴

Revlimid
lenalidomid

Imnovid
pomalidomid

22,01

Medián PFS u pacientů léčených Pvd
v prvním relapsu, kteří byli lenalidomidem
předléčeni, ale nebyli na lenalidomid refrakterní.³

17,84

Medián PFS u pacientů
léčených Pvd v prvním relapsu,
kteří byli refrakterní na lenalidomid.³

Imnovid®
(pomalidomide)

Reference: 1. REVLIMID® Summary of Product Characteristics; 2. IMNOVID® Summary of Product Characteristics; 3. Dimopoulos et al., Leukemia, Published online ahead of print, September 7, 2020, doi:10.1038/s41375-020-01021-3. 4. Dimopoulos et al., Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, Volume 33, Issue 1, January 2022, Pages 117.

Pvd = Pomalidomide, Velcade, dexametazon.

ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Název přípravku: IMNOVID 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg tvrdé tobolky. **Složení:** Jedna tobolka obsahuje 1, 2, 3 nebo 4 mg pomalidomidu. **Indikace:** Innovid je v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem indikován k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří absolvovali alespoň jedno předchozí léčebné schéma zahrnující lenalidomid. Innovid je v kombinaci s dexamethasonem indikován k léčbě dospělých pacientů s relabovaným a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří absolvovali alespoň dvě předchozí léčebná schémata, zahrnující jak lenalidomid, tak i bortezomib, a při poslední terapii vykazovali progresi onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** V kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem: Doporučená počáteční dávka přípravku Innovid činí 4 mg perorálně jednou denně 1. až 14. den opakovaných 21denních cyklů. V kombinaci s dexamethasonem: Doporučená počáteční dávka přípravku Innovid je 4 mg jednou denně perorálně v 1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů. Dávkování je třeba udržovat a upravovat na základě klinických a laboratorních nálezů. Při progresi onemocnění je nutné léčbu přerušit. **Zvláštní skupiny pacientů:** Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Innovid u dětí ve věku 0-17 let v indikaci mnohočetného myelomu. Úprava dávky pomalidomidu u starších pacientů není nutná. Nebyly provedeny žádné studie pomalidomidu u pacientů s poruchou funkce ledvin či jater. Pacienti se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 45 ml/min) a pacienti s celkovým sérovým bilirubinem > 2,0 mg/dl byli z klinických studií vyloučeni. Pacienti s poruchou funkce ledvin je nutné důkladně sledovat pro případ výskytu nežádoucích účinků. Poškození jater má mírný vliv na farmakokinetiku pomalidomidu. Úprava výchozí dávky pomalidomidu u pacientů s poškozením jater dle kritérií Child-Pugha není vyžadována. Pacienti s poruchou funkce jater je však nutné důkladně sledovat pro případ výskytu nežádoucích účinků a v případě potřeby dávkování pomalidomidu upravit nebo léčbu přerušit. **Kontraindikace:** Těhotenství. Ženy, které mohou otěhotnět, pokud nejsou splněny všechny podmínky Programu prevence početí. Pacienti muži, kteří nejsou schopni dodržovat požadovanou antikoncepční opatření. Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 SPC. **Upozornění:** Jsou očekávány teratogenní účinky pomalidomidu. Všechny pacientky i pacienti musí splňovat podmínky Programu prevence početí (PPP), pokud není spolehlivý důkaz o tom, že u pacientky je možnost otěhotnění vyloučena. Více informací viz bod 4.4 SPC. **Vzácné byla pozorována reakce virem hepatitidy B, včetně jaterního selhání. Proto by měl být každý pacient před zahájením léčby vyšetřen na přítomnost infekce virem hepatitidy B, a v případě anamnézy tohoto onemocnění pečlivě sledován ohledně výskytu příznaků onemocnění. Při používání pomalidomidu byly hlášeny případy angioedému a závažných kožních reakcí včetně SJS (Stevens-Johnsonův Syndrom), TEN (toxická epidermální nekrolýza) a DRESS (léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky). Byly hlášeny případy progresivní multifokální leukoencefalopatie, včetně fatálních. **Významné interakce:** Jestliže jsou s pomalidomidem souběžně podávány silné inhibitory CYP1A2 (např. ciprofloxacín, enoxacin a fluvoxamin), je nutné snížit dávku pomalidomidu o 50 %. Účinky dexamethasonu na warfarin nejsou známy. Během léčby se doporučuje pečlivě sledovat hladinu warfarinu. **Hlavní nežádoucí účinky*:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly anémie, neutropenie a trombocytopenie. Nejčastěji hlášeným závažným nežádoucím účinkem byla pneumonie. Další hlášené závažné nežádoucí účinky zahrnovaly febrilní neutropenii, neutropenii, trombocytopenii a tromboembolické příhody. Byl hlášen výskyt sekundárních primárních malignit, jako např. nemelanomových nádorů kůže. Zejména u pacientů s vysokým rizikem byly pozorovány krvácivé komplikace. Srdeční poruchy byly hlášeny hlavně u pacientů s předěšlým srdečním onemocněním. Při léčbě Innovidem byla hlášena intersticiální plicní onemocnění a související nežádoucí účinky (např. pneumonie). **Podmínky uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační čísla:** EU/1/13/850/001-004. **Poslední revize textu:** 09/12/2021.**

Před předepsáním si přečtěte úplný souhrn údajů o přípravku (SPC). Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčba pomalidomidem v kombinaci s dexamethasonem a v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem je hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění, jinak pouze na základě schválení revizním lékařem zdravotní pojišťovny. Podrobné informace jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo jsou dostupné u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, tel.: +420 221 016 111, www.b-ms.cz.

*Všimněte si, prosím, změn v Souhrnu údajů o přípravku.

Kontakty pro nahlášení závažných nežádoucích účinků spojených s léčbou: medinfo.czech@bms.com

2204-CZ-2200003

Celgene | Bristol Myers Squibb
Company

About Bristol-Myers Squibb: Bristol-Myers Squibb is a global biopharmaceutical company whose mission is to discover, develop and deliver innovative medicines that help patients prevail over serious diseases. For more information about Bristol-Myers Squibb, visit us at BMS.com or follow us on LinkedIn, Twitter, YouTube, Facebook and Instagram. / Celgene and Juno Therapeutics are wholly owned subsidiaries of Bristol-Myers Squibb Company. In certain countries outside the U.S., due to local laws, Celgene and Juno Therapeutics are referred to as, Celgene, a Bristol-Myers Squibb company and Juno Therapeutics, a Bristol-Myers Squibb company.

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o. | Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4 | tel.: +420 221 016 111 | www.b-ms.cz