

急性髓系白血病合并皮肤脂膜炎文献回顾

石长青¹, 刘菁¹, 陆晓鸥², 张嘉莉², 王达², 孙瑜², 陈宏泉^{2*}

¹青岛大学第一临床医学院, 山东 青岛

²青岛大学附属医院皮肤科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年4月7日; 录用日期: 2023年4月29日; 发布日期: 2023年5月10日

摘要

脂膜炎是原发于脂肪层的炎症, 包括一组疾病, 临床皮损表现为皮下结节或斑块。脂膜炎病因复杂, 在 PubMed、Web of Science 和 CNKI 中检索有组织病理证实伴随皮肤脂膜炎表现的急性髓系白血病病例, 通过病例分析, 认为急性髓系白血病的皮肤脂膜炎表现与病情发展相关, 提高皮肤科临床医师对脂膜炎患者血液系统异常的敏感性, 注意对于缺乏病因诊断的脂膜炎患者的随访监测。

关键词

皮肤脂膜炎, 急性髓系白血病, 皮肤白血病

Literature Review of Acute Myeloid Leukemia Complicated with Cutaneous Panniculitis

Changqing Shi¹, Jing Liu¹, Xiaoou Lu², Jiali Zhang², Da Wang², Yu Sun², Hongquan Chen^{2*}

¹The First Clinical Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Dermatology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Apr. 7th, 2023; accepted: Apr. 29th, 2023; published: May 10th, 2023

Abstract

Cutaneous panniculitis originates in the fatty layer and includes a group of diseases in which clinical lesions manifest as subcutaneous nodules or plaques. The etiology of panniculitis is complex. By analysing cases searching in PubMed, Web of Science, and CNKI, cutaneous panniculitis can be a presenting sign of acute myeloid leukemia. The case study suggests that the manifestation of cutaneous panniculitis in acute myeloid leukemia correlates with the progression of the disease, increasing the sensitivity of dermatology clinicians to hematologic abnormalities in patients and

*通讯作者 Email: chhq6198@163.com

文章引用: 石长青, 刘菁, 陆晓鸥, 张嘉莉, 王达, 孙瑜, 陈宏泉. 急性髓系白血病合并皮肤脂膜炎文献回顾[J]. 临床医学进展, 2023, 13(5): 7269-7273. DOI: 10.12677/acm.2023.1351017

paying attention to the follow-up monitoring of patients who lack an etiologic diagnosis.

Keywords

Cutaneous Panniculitis, Acute Myeloid Leukemia, Leukemia Cutis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 疾病背景

皮肤脂膜炎(cutaneous panniculitis)是一组累及皮下脂肪组织的炎症性疾病[1],脂膜炎可发生于任何性别及年龄,主要好发人群为中青年女性[1] [2],临床表现多为红斑、结节、斑块,部分伴疼痛、溃疡,也可伴发热、关节痛等全身症状。脂膜炎包括多种疾病,按组织病理学可分为四种类型:一、脂肪间隔型脂膜炎:包括结节性红斑(erythema nodosum, EN)、嗜酸性脂膜炎等;二、脂肪小叶型脂膜炎:包括复发性发热性结节性脂膜炎、特发性结节性脂膜炎、脂肪萎缩性脂膜炎等;三、混合型脂膜炎:包括深在性红斑狼疮、类脂质渐进性坏死、感染性脂膜炎、物理性和人为性脂膜炎、硬化性脂膜炎等;四、伴血管炎的脂膜炎:包括小血管性血管炎,中、大血管性血管炎,嗜中性脂膜炎等[3]。皮肤脂膜炎病因复杂,药物、感染、自身免疫、恶性肿瘤、内分泌与代谢、创伤等因素均可与脂膜炎的发生和发展有关[2] [4]。

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是髓系造血干细胞突变引起的的克隆性恶性疾病。表现为白血病细胞大量增殖并浸润器官、组织,正常白细胞、血小板和红细胞增生受抑制。临床特征为贫血、出血、感染及浸润等表现[5]。

白血病的皮肤表现,其中特异性皮肤受累,也称为皮肤白血病(leukemia cutis),已被定义为白血病细胞浸润到皮肤中[6],而具有各种组织病理学特征的其他疾病则属于非特异性皮肤受累类别。非特异性皮肤表现多样,有斑疹、丘疹、水疱、紫癜、结节和溃疡等。一项纳入 26 个患者的研究中,在超过 10% 的 AML 患者中观察到特异性皮肤受累[7]。非特异性皮肤受累见于约 30% 的 AML 病例[8],病因广泛,包括移植物抗宿主病、药疹、感染、紫癜、Sweet 综合征、血管炎和表皮内水疱性疾病。皮肤脂膜炎与白血病的关系尚不明确。

2. 研究方法

按照皮肤脂膜炎概念:皮肤脂膜层受累为主,伴或不伴血管损害[9],检索了 PubMed、Web of Science 和 CNKI 自建库到 2023 年 2 月,合并有皮肤脂膜炎表现的急性髓系白血病病例。中文检索式: #1 急性髓系白血病 OR AML OR 骨髓增生异常综合征 OR MDS, #2 脂膜炎 OR 皮肤脂膜炎 OR 红斑 OR 结节 OR 斑片 OR 皮肤表现, #3#1AND #2, 英文检索式: #1acute myeloid leukemia OR AML OR myelodysplasia-syndrome OR MDS, #2panniculitis OR cutaneous panniculitis OR patch OR nodule OR cutaneous manifestation, #3#1 AND #2。纳入文章必有数据:临床皮损图片和组织病理,其他临床数据包括:国籍(人种)、年龄(起病)、皮损部位、伴随症状、治疗效果。排除药物、虫咬、外伤、感染等有明显诱因的病例,共纳入文献 11 篇共 13 例患者(表 1),文献以个案报道、多例报道为主。

Table 1. Summary of acute myeloid leukemia associated with cutaneous panniculitis
表 1. 急性髓系白血病合并皮肤脂膜炎病例总结

年份	作者	性别	年龄	国籍	皮损部位	伴随症状	病理特征	治疗与预后
1964	Pinski BJ [10]	女	57	英国	四肢	不详	间隔型脂膜炎	皮损对类固醇治疗有效, 但 AML 对化疗耐药
1974	C V Sumaya [11]	男	3	美国	四肢、前额	不详	间隔型脂膜炎	EN 自行缓解后复发; 患者在化疗期间发生感染并死亡
1984	今村展隆[12]	男	52	日本	右肘关节、右臀部	发热, 乏力	嗜中性粒细胞性脂膜炎	缓解, 未复发
1991	S. Fujiwara [13]	男	70	日本	胸部, 复发面部、背部	间歇性低热	小叶性脂膜炎	吲哚美辛治疗期间皮损复发; 激素治疗后皮损消退; 因 AML 疾病迅速进展死亡
1991	Cullity J [14]	女	65	美国	右颊部、锁骨上窝	发热、寒战、畏寒、嗜睡	嗜中性粒细胞性脂膜炎	皮损全身性类固醇反应迅速, 当类固醇剂量减少时会复发
1999	Karen M. Waltz [15]	男	26	美国	四肢	发热	间隔型脂膜炎	泼尼松治疗 5 天内皮损消退
2002	Papadaki H. A. [16]	女	34	希腊	下肢	不详	间隔型脂膜炎	类固醇激素治疗后皮损消退; 8 个月后复发死于败血症
2002	Papadaki H. A.	女	55	希腊	下肢	发热	间隔型脂膜炎	化疗 1 疗程后完全缓解, 停止化疗后复发, 死于败血症
2004	Anan T [17]	女	65	日本	下肢	不详	间隔型脂膜炎	化疗后消失, 后复发; 达到完全缓解后, EN 再次出现, 与骨髓中原始细胞的增加有关
2009	刘晓艳[18]	男	35	中国	右踝部, 复发累及四肢	发热	间隔型脂膜炎	化疗后消退, 化疗间歇期复发
2009	刘晓艳	女	50	中国	四肢	不详	间隔型脂膜炎	化疗后痛性结节消退
2014	Chutika Srisuttiyakorn [19]	女	68	美国	下肢和左臂	无触痛; 发热和精神状态改变	皮下组织细胞样 Sweet 综合征	局部皮质类固醇、抗组胺药, 好转
2023	Miguel Martins [20]	男	50	葡萄牙	右臂伸侧	发热	中性粒细胞脂膜炎	类固醇激素静滴疗效佳; 五个月后死于感染性休克

3. 讨论

3.1. 病例特征

大多数类型的脂膜炎具有相同的临床表现(无论病因如何), 伴有触痛的红斑性皮下结节, 主要发生在脂肪组织突出的地方(即腿部、大腿、臀部和脸颊) [21] [22]。目前伴随皮肤脂膜炎的急性髓系白血病的患者男女比例为 6:7, 年龄为 3~70 岁, 其中幼儿 1 例[11], 青年 3 例[15] [16] [18], 老年 9 例[9] [12] [13] [14] [16] [17] [18] [19] [20]; 皮损最常累及的部位为四肢(5 例) [9] [11] [15] [18], 其次是下肢(4 例) [16] [17] [19]; 12 例患者皮损表现疼痛或伴有压痛的红色皮肤结节, 仅有 1 例患者表现为无痛性结节[19]; 7 例患者记载了发热表现, 其中有 6 例患者表现出无病原感染证据的发热[11] [13] [16] [18] [19] [20]。13 例患者病理学检查均有皮下脂肪炎细胞浸润, 其中 6 例患者伴有真皮炎症[9] [11] [12] [14] [18], 3 例伴有血管周

围症[11][14][18]。8例患者为间隔型脂膜炎(结节性红斑),5例患者为小叶型脂膜炎损害为主。浸润的炎症细胞包括中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、组织细胞。

3.2. 治疗效果与预后

脂膜炎与急性髓系白血病之间的研究较少。虽然高达55%的结节性红斑被认为是特发性的,但最常见的原因包括感染、药物、全身性疾病(如结节病和炎症性肠病)、妊娠和恶性肿瘤[23]。根据既往病例,成人Hodgkin淋巴瘤和白血病患者最易出现结节性红斑,儿童患者少见[24]。La Spina等[25]认为,肿瘤患者出现结节性红斑是一种非特异性的皮肤表现。Sullivan等[26]认为结节性红斑是肿瘤的标志,肿瘤患者的结节性红斑皮损表现和组织病理改变与特发性结节性红斑相同,当患者出现结节性红斑皮损并排除其他相关因素后可诊断,当肿瘤得到有效治疗后,结节性红斑随之改善。皮下型急性发热性嗜中性皮肤病(皮下型Sweet综合征)是一种以皮下嗜中性粒细胞性脂膜炎为特征的罕见疾病,其特征在于皮下中性粒细胞性脂膜炎[27],常常伴随感染、自身免疫性疾病、肿瘤及药物使用,皮损的出现,在既往无肿瘤性疾病的患者中可能预示肿瘤的发生,而在既往诊断肿瘤的患者中可能预示肿瘤复发,且通常意味着预后不良[28]。

脂膜炎的治疗以类固醇类药物为主(外用、口服)。值得注意的是,尽管本篇病例分析中脂膜炎的诊断已排除了白血病皮肤浸润,即特异性皮肤白血病,但脂膜炎皮损的好转、消退与复发与白血病病情发展有密切关系:除1例患者皮损自行缓解外[11],余所有患者对类固醇激素和(或)针对白血病的化疗治疗反应极佳;1例患者在化疗1疗程后完全缓解,停止化疗1疗程后即复发[16];1例患者的皮损完全消退后,因骨髓中髓系原始细胞增多复发[17],1例患者在化疗后皮损消退,化疗间歇期复发[18]。

急性髓系白血病表现为皮肤脂膜炎的病例将对未来的临床工作和研究有所启示。根据以前发表的病例,皮肤脂膜炎可能是急性髓系白血病的最初表现[8]。因此,尽管皮肤脂膜炎患者没有血液学异常的迹象,在排除药物、感染、自身免疫、创伤等因素后,有必要进行彻底的检查并密切监测随访。本篇病例分析还支持皮肤脂膜炎复发可能反映急性髓系白血病复发的假设。及时准确地识别复发皮损是急性髓系白血病及时管理的关键。

4. 结论

综上所述,我们分析了急性髓系白血病相关皮肤脂膜炎病例,提出皮肤脂膜炎可能是急性髓系白血病的疾病进展靶标。增强了对急性髓系白血病皮肤受累的认识,提醒皮肤科医师提高皮肤脂膜炎患者的肿瘤学警觉性,特别是提升临床常见检验结果如血常规的关注度。组织病理学检查对于脂膜炎明确诊断至关重要,临床医生必须选择皮肤活检最佳采样时间和最佳部位,对于缺乏病因诊断的脂膜炎患者,应监测免疫缺陷、自身炎症性疾病和肿瘤。

参考文献

- [1] Velter, C. and Lipsker, D. (2016) Panniculites Cutanées [Cutaneous Panniculitis]. *La Revue de Médecine Interne*, **37**, 743-750. (In French) <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2016.05.008>
- [2] Wick, M.R. (2016) Panniculitis: A Summary. *Seminars in Diagnostic Pathology*, **34**, 261-272. <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2016.12.004>
- [3] 赵辨. 中国临床皮肤病学(下) [M]. 第2版. 南京: 江苏科学技术出版社, 2017: 1253.
- [4] 王丽玮, 徐浩翔, 崔盘根. 结节性红斑的诊疗进展[J]. 中华皮肤科杂志, 2017, 50(3): 225-228.
- [5] 潘峻, 张学军. 白血病[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2009: 110.
- [6] Martínez-Leboráns, L., Victoria-Martínez, A.M., Torregrosa-Calatayud, J.L., et al. (2016) Leukemia Cutis: A Report of 17 Cases and a Review of the Literature. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, **107**, e65-e69.

- <https://doi.org/10.1016/j.adengl.2016.08.014>
- [7] Kaddu, S., Zenahlik, P., Beham-Schmid, C., *et al.* (1999) Specific Cutaneous Study of 26 Patients with Assessment of Diagnostic Criteria. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **40**, 966-978. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(99\)70086-1](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(99)70086-1)
- [8] Ratnam, K.V., Khor, C.J. and Su, W.P. (1994) Leukemia Cutis. *Dermatologic Clinics*, **12**, 419-431. [https://doi.org/10.1016/S0733-8635\(18\)30190-6](https://doi.org/10.1016/S0733-8635(18)30190-6)
- [9] Ter Poorten, M.C. and Thiers, B.H. (2002) Panniculitis. *Dermatologic Clinics*, **20**, 421-433. [https://doi.org/10.1016/S0733-8635\(02\)00008-6](https://doi.org/10.1016/S0733-8635(02)00008-6)
- [10] Pinski, B.J. and Stansifer, P.D. (1964) Erythema Nodosum as the Initial Manifestation of Leukemia. *Archives of Dermatology*, **89**, 339-341. <https://doi.org/10.1001/archderm.1964.01590270025005>
- [11] Sumaya, C.V., Babu, S. and Reed, R.J. (1974) Erythema Nodosum-Like Lesions of Leukemia. *Archives of Dermatology*, **110**, 415-418. <https://doi.org/10.1001/archderm.1974.01630090053010>
- [12] 今村展隆, 王小明. Sweet 综合征与急性白血病[J]. 国外医学. 输血及血液学分册, 1984(2): 109.
- [13] Fujiwara, S., Hosokawa, T., Akizuki, S., Itami, S., Yamamura, T., Kuroda, A., Matsunaga, E., Shinkai, H. and Takayasu, S. (1991) Lobular Panniculitis Terminating in Acute Myeloid Leukemia. *International Journal of Dermatology*, **30**, 503-504. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1991.tb04873.x>
- [14] Cullity, J., Maguire, B. and Gebauer, K. (1991) Sweet's Panniculitis. *Australasian Journal of Dermatology*, **32**, 61-64. <https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.1991.tb00063.x>
- [15] Waltz, K.M., Long, D., Marks, J.G. and Billingsley, E.M. (1999) Sweet's Syndrome and Erythema Nodosum: The Simultaneous Occurrence of 2 Reactive Dermatoses. *Archives of Dermatology*, **135**, 62-66. <https://doi.org/10.1001/archderm.135.1.62>
- [16] Papadaki, H.A., Kosteas, T., Gemetzi, C., Alexandrakis, M. and Psyllaki, M. (2001) Two Patients with Nonimmune Chronic Idiopathic Neutropenia of Adults Developing Acute Myeloid Leukemia with Aberrant Phenotype and Complex Karyotype but No Mutations in Granulocyte Colony-Stimulating Factor Receptor. *Annals of Hematology*, **81**, 50-54. <https://doi.org/10.1007/s00277-001-0401-z>
- [17] Anan, T., Imamura, T., Yokoyama, S., *et al.* (2004) Erythema Nodosum and Granulomatous Lesions Preceding Acute Myelomonocytic Leukemia. *The Journal of Dermatology*, **31**, 741-747. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2004.tb00588.x>
- [18] 刘晓艳, 方红. 以“结节性红斑”首诊的急性髓系细胞白血病 2 例[C]//中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会. 2010 全国中西医结合皮肤性病学术会议论文汇编. 2010: 139-141.
- [19] Srisuttiyakorn, C., Reeve, J., Reddy, S., Imaeda, S. and Lazova, R. (2014) Subcutaneous Histiocytoid Sweet's Syndrome in a Patient with Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloblastic Leukemia. *Journal of Cutaneous Pathology*, **41**, 475-479. <https://doi.org/10.1111/cup.12305>
- [20] Martins, M., Barbosa, J., Eusébio, S.P., *et al.* (2023) From the Deep: Overlap of Neutrophilic Dermatoses Disorders Associated with Acute Myeloid Leukemia. *Cureus*, **15**, e33456. <https://doi.org/10.7759/cureus.33456>
- [21] Bodemer, C. (2019) Panniculitis in Harper's Textbook of Pediatric Dermatology. 4th Edition, Wiley-Blackwell, Oxford, 1207-1220. <https://doi.org/10.1002/9781119142812.ch102>
- [22] Torrelo, A. and Hernández, A. (2008) Panniculitis in Children. *Dermatologic Clinics*, **26**, 491-500. <https://doi.org/10.1016/j.det.2008.05.010>
- [23] Blake, T., Manahan, M. and Rodins, K. (2014) Erythema Nodosum—A Review of an Uncommon Panniculitis. *Dermatology Online Journal*, **20**, 22376. <https://doi.org/10.5070/D3204022376>
- [24] Moulouguet, I., Moulouguet, I. and Fraitag, S. (2021) Panniculitis in Children. *Dermatopathology (Basel, Switzerland)*, **8**, 315-336. <https://doi.org/10.3390/dermatopathology8030037>
- [25] La Spina, M. and Russo, G. (2007) Presentation of Childhood Acute Myeloid Leukemia with Erythema Nodosum. *Journal of Clinical Oncology*, **25**, 4011-4012. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.0022>
- [26] Sullivan, R., Clowers-Webb, H. and Davis, M.D. (2005) Erythema Nodosum: A Presenting Sign of Acute Myelogenous Leukemia. *Cutis*, **76**, 114-116.
- [27] 张春香, 曲才杰, 朱学骏. 皮下型急性发热性嗜中性皮肤病 1 例[J]. 临床皮肤科杂志, 2006, 35(2): 96-97.
- [28] Del Pozo, J., Martínez, W., Pazos, J.M., *et al.* (2005) Concurrent Sweet's Syndrome and Leukemia Cutis in Patients with Myeloid Disorders. *International Journal of Dermatology*, **44**, 677-680. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2005.02037.x>