

A. Schmitt-Gräff<sup>1</sup> · C. Wickenhauser<sup>2</sup> · H. M. Kvasnicka<sup>2</sup> · V. Dries<sup>2</sup> · J. Thiele<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pathologisches Institut der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

<sup>2</sup>Zentrum für Pathologie der Universität zu Köln

# Extramedulläre Erstmanifestationen von akuten myeloischen Leukämien (AML)

## Zusammenfassung

Sehr selten treten primäre Myelosarkome Monate oder Jahre vor der Entwicklung einer AML auf oder werden in Verbindung mit einem myelodysplastischen Syndrom (MDS) gesehen, das jedoch nicht in eine offene Leukämie überzugehen braucht. In einer retrospektiven Analyse haben wir eine klinisch pathologische Studie zu den beiden Varianten einer isolierten extramedullären Manifestation einer AML durchgeführt, um Aspekte der Lokalisation und der Histologie bei Anwendung verschiedener enzym- und immunhistochemischer Verfahren abzuklären. Wir werteten insgesamt 6 Patienten mit einem Myelosarkom im Zusammenhang mit einem MDS sowie 12 Fälle mit lediglich uncharakteristischen reaktiven Veränderungen des Knochenmarks aus. Von diesen Patienten entwickelten insgesamt 8 eine AML nach einer Beobachtungszeit von bis zu 2 Jahren. Die fokalen leukämischen Infiltrate betrafen vor allem Haut oder Mundschleimhaut, Lymphknoten, Gastrointestinaltrakt und Pleura oder Retroperitoneum. In der Regel wurden die Myelosarkome klinisch als Lymphominfiltrate angesehen, bis die weitere Aufarbeitung mit der Naphthol-ASD-Chlorazetatesterase-Reaktion sowie einem Antikörperpanel zum immunhistologischen Nachweis von Myeloperoxidase, Lysozym, CD68, CD43, CD56, CD117 und CD34 ihren wahren Phänotyp erschloss. Auch wenn die Knochenmarksbefunde zu dieser Zeit diagnostisch nicht wegweisend waren, konnte so bei diesen Patienten eine klare Diagnose gestellt werden.

## Schlüsselwörter

Myelosarkom · Initiale Manifestation · Akute myeloische Leukämie · Myelodysplastisches Syndrom · Histochemie · Knochenmarksbiopsie

**U**nter den extramedullären tumorbildenden Manifestationen einer akuten Leukämie (AML) wurde vor allem den seit über 100 Jahren bekannten sog. Chloromen [11] besonderes Interesse entgegengebracht [34]. Diese Läsionen treten im ganz überwiegendem Maße bei Kindern und jugendlichen Erwachsenen, insbesondere im Bereich des Skeletts und vor allem des Schädels auf und zeigen infolge ihres Gehaltes an Myeloperoxidase (bei Luftzutritt z. B. an der Schnittfläche) eine namensgebende grünliche Verfärbung [40]. Auf der anderen Seite sind im Erwachsenenalter gelegentlich vorkommende herdförmige extramedulläre Infiltrate bei AML in der Regel nicht durch dieses Phänomen gekennzeichnet und werden daher treffender als Myelosarkome oder granulozytäre Sarkome bezeichnet [5]. Insgesamt sind sie relativ selten, wenn man zwischen 4 möglichen Konstellationen ihres Auftretens unterscheidet:

1. einer Mitbeteiligung extramedullären Gewebes gleichzeitig mit der me-

dullären Erstmanifestation einer AML oder im Krankheitsverlauf z. B. als Rezidiv;

2. tumorösen Infiltraten im Rahmen einer Blastenkrise bei chronischen myeloproliferativen Systemerkrankungen;
3. einem myelodysplastischen Syndrom (MDS) mit leukämischer Manifestation in anderen Organen und
4. einer initialen tumorartigen extramedullären Blasteninfiltration (Myelosarkom) bei sonst unauffälligem Knochenmarksbefund [5, 22, 31, 35].

Die letzte Kategorie ist als sehr selten anzusehen, und in entsprechenden Übersichtsartikeln [5, 35] ließ sich bei Anlegung dieser strengen Maßstäbe im Vergleich zu den anderen Möglichkeiten eine nur relativ kleine Anzahl wirklich gesicherter Fälle von sog. primären Myelosarkomen dokumentieren [14, 18, 21, 26, 32, 43, 44]. Ein entsprechender Übersichtsartikel konnte bis 1995 überhaupt nur 154 Patienten mit solchen Erstmanifestationen einer AML auflisten [5].

Vor allem die beiden letzten Konstellationen einer extramedullären Ent-

© Springer-Verlag 2002

Prof. Dr. Annette Schmitt-Gräff  
Institut für Pathologie,  
Albert-Ludwigs-Universität, Albertstraße 19,  
79104 Freiburg,  
E-Mail: ahs@g@sun11.ukl.uni-freiburg.de

A. Schmitt-Gräff · C. Wickenhauser  
H. M. Kvasnicka · V. Dries · J. Thiele

## Extramedullary initial manifestations of acute myeloid leukemia (AML)

### Abstract

Extramedullary myeloblastic tumors, so-called myelosarcomas (granulocytic sarcomas, chloromas) have been reported only sporadically in the pertinent literature which reflects their rather infrequent occurrence. These lesions may accompany the initial manifestation or signal relapse of acute myeloid leukemia (AML) or coincide with blastic transformation of a chronic myeloproliferative disorder. However, even more rarely, primary myelosarcomas may precede AML by months or years or may be associated with myelodysplastic syndromes (MDS) that never progress to manifest leukemia. In a retrospective evaluation a clinicopathological study on these latter two variants of isolated extramedullary manifestations of AML was performed to elucidate certain aspects of site involvement and histopathology by application of enzyme and immunohistochemistry. For this reason, we selected 6 patients presenting with a myelosarcoma in combination with MDS and 12 patients revealing only uncharacteristic reactive changes of the bone marrow. Of these patients 8 developed AML following an observation time of up to 2 years. Focal leukemic infiltrates were most often localized in the skin ( $n=4$ ), oral mucosa ( $n=4$ ), lymph nodes ( $n=3$ ), gastrointestinal tract ( $n=3$ ) or pleura and retroperitoneum ( $n=3$  each). Myelosarcomas were usually regarded by the clinicians as putative malignant lymphomas unless further evaluation, especially involving chloroacetate esterase reactions as well as immunostaining with a panel of antibodies reactive with lysozyme, myeloperoxidase, CD68, CD43, CD56, CD117 and CD34 proved their true nature. Although at that time bone marrow findings were inconclusive, a straightforward diagnosis was reached by considering the possibility of a (primary) myelosarcoma in these patients.

### Keywords

Myelosarcoma · Initial manifestation · Acute myeloid leukemia · Myelodysplastic syndromes · Histochemistry · Bone marrow biopsies

## Schwerpunkt: Leukämien – Originalarbeit

stehung eines Myelosarkoms bietet in der täglichen Routinediagnostik immer wieder Anlässe für diagnostische Fehlinterpretationen. Diese reichen von einem großzelligen Non-Hodgkin-Lymphom bis hin zu einem undifferenzierten Karzinom, was verständlich ist, da klinisch entweder ein vollkommen unauffälliger Knochenmarksbefund oder nur ein MDS ohne Hinweis auf eine Transformation in eine AML vorliegt. Aus diesem Grunde ist es von praktischer Bedeutung, auch die Möglichkeit einer solchen, sehr unterschiedliche Organe befallenden Erstmanifestation einer AML in die diagnostischen Überlegungen mit einzubeziehen. Wir haben daher das umfangreiche Material von Patienten mit MDS bzw. nachgewiesenen primären Myelosarkomen aus 2 Instituten für Pathologie der letzten 10 Jahre kritisch durchgesehen, um solche Fälle herauszusuchen, bei denen Knochenmarks- und Organbefunde sowie klinische Daten in entsprechender Weise dokumentiert und daher retrospektiv gut auswertbar waren. Es sollte dabei unter anderem die Frage beantwortet werden, ob es wirklich Patienten gibt, bei denen trotz völlig unauffälligen Knochenmarksbefund ausgedehnte Infiltrate in anderen Organen als Erstmanifestation einer leukämischen hämatopoietischen Neoplasie nachweisbar sind, und in wieweit hier enzym- und immunhistochemische Färbungen eine sichere diagnostische Festlegung erlauben.

## Patienten und Methoden

Aus den jeweiligen Archiven der beiden Laboratorien für Hämatopathologie der Institute für Pathologie der Albert-Ludwigs-Universität der Universität zu Freiburg sowie dem Zentrum für Pathologie der Universität zu Köln wurden alle Knochenmarksbiopsien bzw. mit untersuchte Organe einschließlich der Sektionsprotokolle von insgesamt 18 Patienten (12 Männer, 6 Frauen; mit einer Altersspannweite von 17–80 Jahre) ausgewertet, die bei einem nichtleukämischen Knochenmarksbefund eine gleichzeitig nachweisbare tumorförmige extramedulläre leukämische Infiltration als sog. Myelosarkom aufwiesen. Zusätzlich zu den Routinefärbungen (Hämatoxylin/Eosin-HE, Giemsa, Perjodsäure-Schiff-Reaktion, Versilberung nach Gomori) haben wir folgende enzymhistochemischen Techniken durchgeführt: Naphtol-ASD-Chlorazetatesterase-Reaktion [27] und die Berliner-Blau-Reaktion nach Perls [42] sowie immunhistochemische Methoden mit einem Antikörperpanel zum Nachweis von: CD20, CD79a, CD3, CD45RO, CD43, CD34, CD56, CD68, CD117, Lysozym [37] und dem Proliferationsmarker Ki 67. Der immunhistochemische Antigennachweis erfolgte mit der alkalischen Phosphatase-antialkalischen Phosphatasemethode (APAAP) im Knochenmark [8] sowie der Immunperoxydasetechnik in den Organpräparaten.

Tabelle 1

**Übersicht über unser Krankengut von 6 Patienten (4 Männer, 2 Frauen; Altersspannweite 54–80 Jahre) mit extramedullärer Erstmanifestation einer AML (Myelosarkom) bei einem MDS als Knochenmarksbefund**

No.	Geschlecht	Alter (Jahre)	Knochenmarksbefund (FAB-Klassifikation)	Extramedulläre Manifestation	Klassifikation der Blastenpopulation nach FAB
1.	♂	71	RAEB-1	Gingiva linker Oberkiefer, Pleura rechts	M4
2.	♂	54	RAEB-2	Fettbindegewebe und Lymphknoten im Retroperitoneum	M4
3.	♂	80	RA	Gingiva	M5
4.	♂	57	RA	Haut	M4
5.	♀	79	RAEB-1	Uterus	M4Eo
6.	♀	62	RAEB-2	Haut	M4

Tabelle 2

**Übersicht über unser Krankengut von 12 Patienten (8 Männer, 4 Frauen; Altersspannweite 17–75 Jahre) mit extramedullärer Erstmanifestation einer AML (Myelosarkom) und einem reaktiv-uncharakteristischen Knochenmarksbefund entsprechend einem primären Myelosarkom**

No.	Geschlecht	Alter (Jahre)	Extramedulläre Manifestation	Klassifikation der Blastenpopulation nach FAB
1.	♂	69	Hoden rechts, Haut, Magenschleimhaut	M5
2.	♂	75	Gingivaskleimhaut	M4
3.	♂	36	Dünndarm	M2
4.	♂	58	Spinalkanal	M1
5.	♂	17	Intrakranialer, subduraler Tumor	M5
6.	♂	40	Lymphknoten, Parotis	M2
7.	♂	25	Retroperitoneum	M4
8.	♂	27	Dünndarm	M2
9.	♀	68	Lymphknoten	M2
10.	♀	48	Pleura, Omentum majus	M2
11.	♀	62	Haut	M5
12.	♀	24	Lymphknoten	M1

## Ergebnisse

Bei unserer schwerpunktmäßigen Ausrichtung auf nur solche Patienten mit einer tatsächlich vorhandenen Erstmanifestation einer AML durch eine myelosarkomartige Läsion (granulozytisches Sarkom) lassen sich grundsätzlich 2 Gruppen unterscheiden. Einmal handelt es sich dabei um Fälle mit einem nachgewiesenen MDS (n=6), die in der Peripherie bereits leukämische Infiltrate entwickelt hatten (Tabelle 1) und zum anderen um die eigentlichen, ausschließlich auf extramedulläre Organe beschränkten primären Myelosarkome (n=12) ohne wesentlichen pathologischen Knochenmarksbefund (sog. Reizmark oder leichte bis schwere Myelitis) oder entsprechende Blutbildveränderungen (Tabelle 2). Die vielfältigen Organmanifestationen sind in Tabelle 3 zusammenfassend wiedergegeben, wobei 1 Patient bis zu 3 extramedulläre Infiltrate aufweisen konnte, sodass in der Regel Mehrfachnennungen hinsichtlich der Lokalisation erfolgten. Auffallend ist bei unserem Krankengut der häufige Befall von Haut und Schleimhäuten der Mundhöhle und des Gastrointestinaltraktes, während z. B. das Urogenitalsystem offensichtlich selten betroffen war (s. Tabelle 3).

## Fallbeispiel: 71-jähriger Patient

Hervorzuheben ist beispielhaft aus der ersten Gruppe (s. Tabelle 1) ein 71-jähriger Patient (Fall 1), dessen Vorgeschichte sich über mehr als 3 Jahre lückenlos verfolgen lässt, da diese bei seinem Grundleiden einer chronischen rezidivierenden Glomerulonephritis sehr gut dokumentiert ist. Im Rahmen wiederholter Arztbesuche und Klinikaufenthalte erfolgten mehrfach Schleimhautbiopsien des Magens (bei chronischer Antrumgastritis), Bronchusbiopsien (rezidivierende chronische Bronchitiden bei schwerem Nikotinabusus) sowie wiederholte Blutentnahmen, ohne dass irgendwelche diagnostisch wegleitenden Veränderungen im Hinblick auf eine hämatologische Systemerkrankung außer einer als ursächlich nephrogen angesehenen Anämie diagnostiziert werden konnten. Erst im Sommer 2000 wurde eine tumorartige Läsion im Bereich des linken Oberkiefers festgestellt und anhand einer dann durchgeführten Gewebsentnahme bei dichter Myeloblasteninfiltration ein Myelosarkom diagnostiziert (Abb. 1a–c). Daraufhin erfolgte eine eingehende klinisch-hämatologische Abklärung der länger bestehenden Anämie unter anderem mit einer Beckenkammibiopsie, die zusammen mit den entsprechenden Ausstrichpräparaten des Knochenmarkes ein MDS-

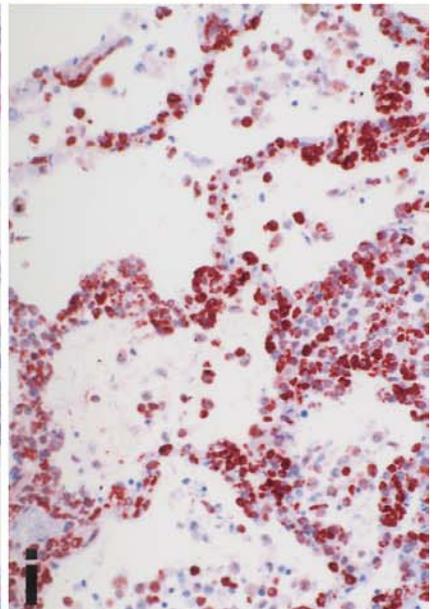
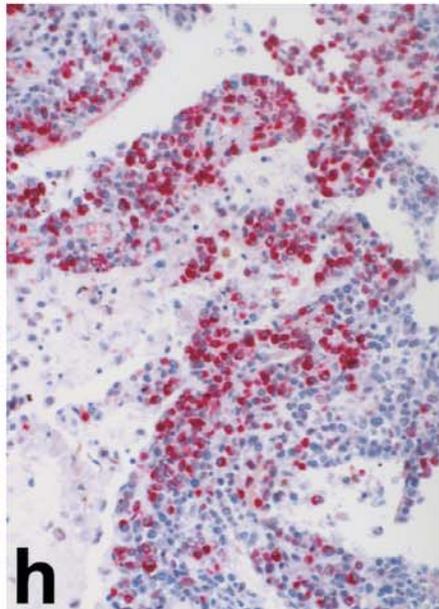
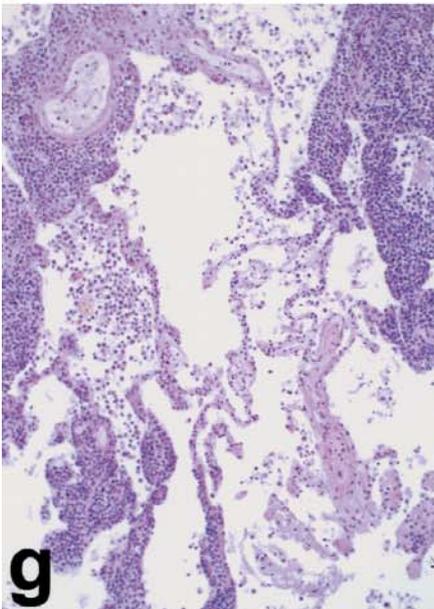
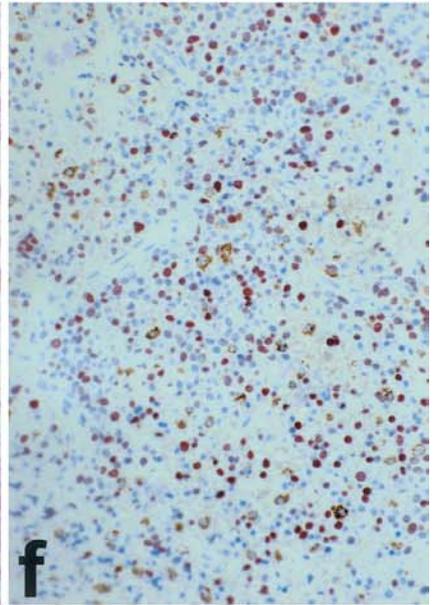
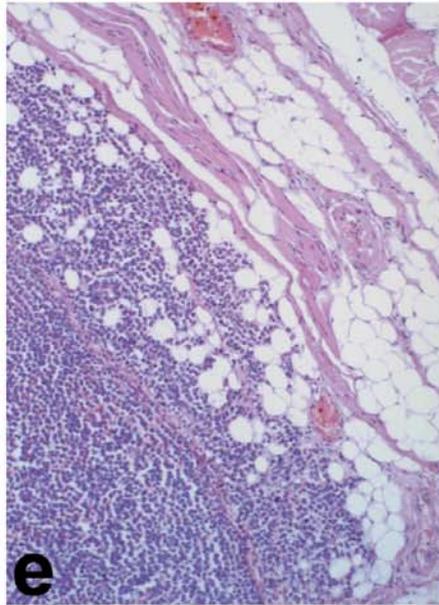
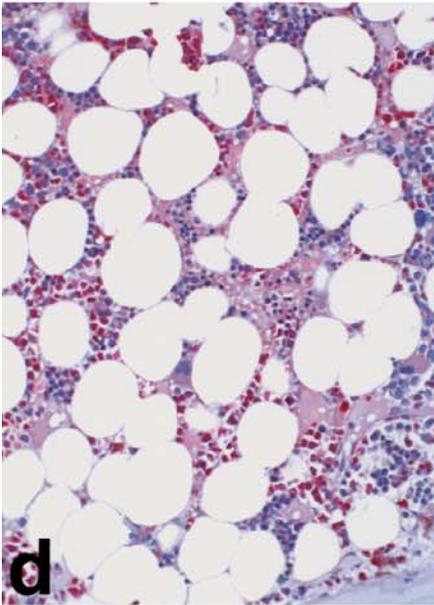
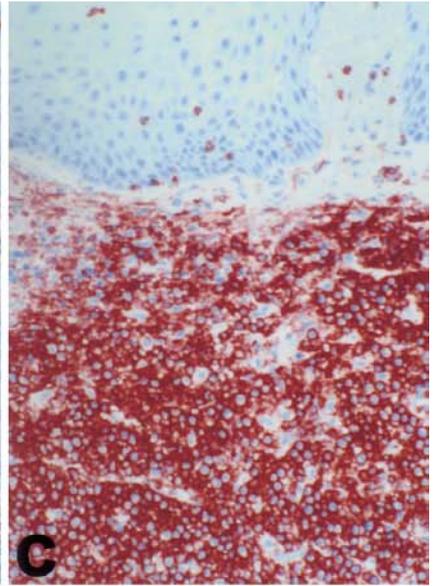
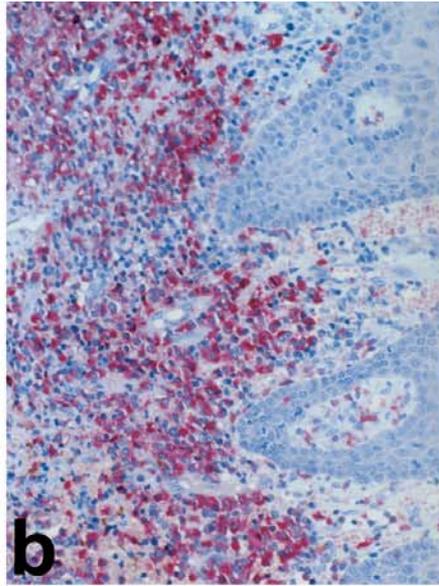
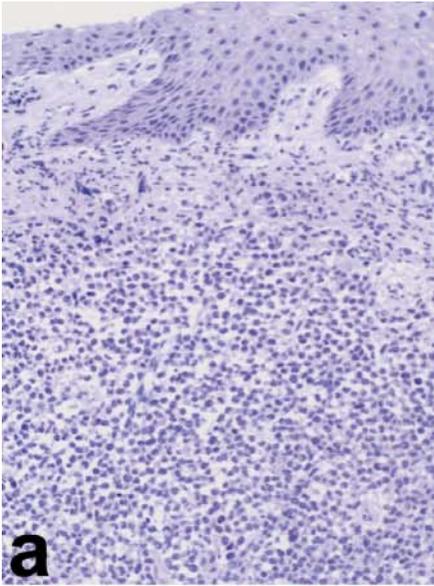
RAEB-1 (s. Abb. 1d) aufwies. Weiterhin fiel erst jetzt eine ausgedehnte tumorverdächtige Verschattung des rechten Pleuraspaltes mit Ausbreitung auf das Lungengewebe auf, die als mögliches Mesotheliom interpretiert wurde. Eine anschließend durchgeführte Pleurabiopsie zeigte dabei eine ähnliche Blastenpopulation wie in der Gingivaskleimhaut (s. Abb. 1e) mit einem hohen Anteil Ki-67-positiver offensichtlich in Proliferation befindlicher Zellen (s. Abb. 1f). Bei einem raschen, durch therapeutische Maßnahmen nicht mehr aufzuhaltenden fatalen Verlauf verstarb der Patient etwa 2 Monate später. Die Obduktion erbrachte eine massive multifokale Infiltration der rechten Pleura und der Lunge durch ein Tumorkonglomerat (s. Abb. 1g–i), das sich auch herdförmig auf das Parenchym der linken Lunge sowie auf das viszerale Peritoneum (Leber, Milz) ausgebreitet hatte und die bereits bekannte zelluläre Zusammensetzung (M4 nach FAB) wie in der Mundschleimhaut hatte. Das Knochenmark wies auch weiterhin ein MDS-RAEB-1 auf und ließ daher trotz der ausgedehnten peripheren Myelosarkombildung keine entsprechende Blasteninfiltration bzw. AML erkennen.

Tabelle 3

**Lokalisation der primären extramedullären Myelosarkome bei 18 Patienten**

Lokalisation	Häufigkeit des primären Organbefalls <sup>a</sup>
Haut	4
Mundschleimhaut	4
Lymphknoten	3
Dünndarm	2
Pleura/Lunge	2
Retroperitoneum	2
Magen	1
Hoden	1
Uterus	1
Spinalkanal	1
Dura intrakranial	1
Omentum majus	1
Parotis	1

<sup>a</sup> Mehrere Organmanifestationen bei einzelnen Patienten sind möglich.



## Fallbeispiel: 69-jähriger Patient

Aus den in Tabelle 2 aufgeführten Fällen ist ein 69-jähriger Patient zu erwähnen (Fall 1), bei dem vor fast 2 Jahren eine Hodenschwellung rechts auftrat, die klinisch als Primärtumor oder Lymphom angesehen wurde. Die bioptisch erfolgte Gewebesentnahme war durch eine diffuse, zwischen den Hodenkanälchen sich interstitiell ausbreitende Blasteninfiltration gekennzeichnet, die nach entsprechendem Einsatz enzym- und immunhistochemischer Färbungen als Myelosarkom identifiziert werden konnte (Abb. 2a–d). Die daraufhin durchgeführte eingehende internistische Untersuchung zeigte zunächst einen unauffälligen hämatologischen Befund an den Ausstrichpräparaten des peripheren Blutes und des Knochenmarks sowie in der gleichzeitig erfolgten Beckenkamm-biopsie ein reaktives Bild im Sinne eines sog. Reizmarks (s. Abb. 2e). Auf der anderen Seite fielen bei dem Patienten sich allmählich entwickelnde multiple, über den ganzen Stamm (vor allem Thorax und Mittelbauch) verteilte Knotenbildungen bis fast 1 cm Durchmesser auf, die bei histologischer Untersuchung einer kutanen Myelosarkombildung entsprachen (s. Abb. 2f, g) und durch eine hohe Proliferationsaktivität (Ki 67) gekennzeichnet waren (s. Abb. 2h). Schließlich ließ eine endoskopische Untersuchung bei rezidivierenden gastralen Beschwerden eine polypolöse Schleimhautverdickung im Korpusbereich des Magens ausmachen, die ebenfalls auf eine herdförmig infiltrierende Blastenpopulation zurückzuführen war (s. Abb. 2i). Insgesamt lag bei diesem Patienten damit eine multifokale extramedulläre Ausbildung eines primären Myelosarkoms vor, das, soweit damals ersichtlich war, vor allem die Haut und zumindest einen der Hoden massiv befallen hatte. Bei der sofort eingeleiteten entsprechenden zytoreduktiven Therapie, die eine Regression der kutanen Myelosarkome zur Folge hatte, ist es bis-

her zu keinem Auftreten einer AML gekommen.

## Diskussion

### Differenzialdiagnostik

Insbesondere das primäre Myelosarkom ohne irgendwelche Hinweise auf eine hämatologische Systemerkrankung bei scheinbar sonst gesunden Patienten stellt immer wieder hohe Anforderungen an die differenzialdiagnostischen Fähigkeiten des damit befassten Pathologen und kann sehr leicht zu Fehlentscheidungen führen, die für den Patienten leider nicht ohne Folgen sind und im günstigsten Falle die richtige Diagnosestellung zeitlich verzögern.

Im Rahmen der Routinediagnostik ist eine häufig gestellte Frage bei solchen Fällen nach einem malignen Lymphom oder Manifestation eines undifferenzierten Karzinoms, da sich klinisch und endoskopisch z. B. entsprechende verdächtige bzw. eher ungewöhnliche Läsionen der Haut, der Mund-Gingiva- oder gastrointestinalen Schleimhaut abzeichnen, wie sie auch bei unseren Patienten (n=11) aufgetreten sind. Insofern ist es wichtig, überhaupt an diese Möglichkeit zu denken und eine entsprechende Auswahl von enzym- und immunhistochemisch einsetzbaren Antikörpern zur Hand zu haben, die eine relativ rasche entsprechend diagnostisch wegweisende Aufklärung bringen können [18]. Dieses grundsätzliche Vorgehen ist bei einem zweifelhaften klinisch-pathologischen bzw. histologischen Befund nach Aufarbeitung größerer Serien von entsprechenden Patienten wiederholt empfohlen worden [5, 16, 35]. Vor allem ist es in diesem Zusammenhang auch wichtig, darauf zu bestehen, dass unmittelbar eine Beckenkamm-biopsie zusammen mit einer eingehenden klinisch-hämatologischen Untersuchungen erfolgen sollte, nicht zuletzt, um durch frühzeitigen Einsatz entsprechender therapeutischer Maßnahmen zu versuchen, die re-

lativ schlechte Prognose solcher Patienten zu verbessern.

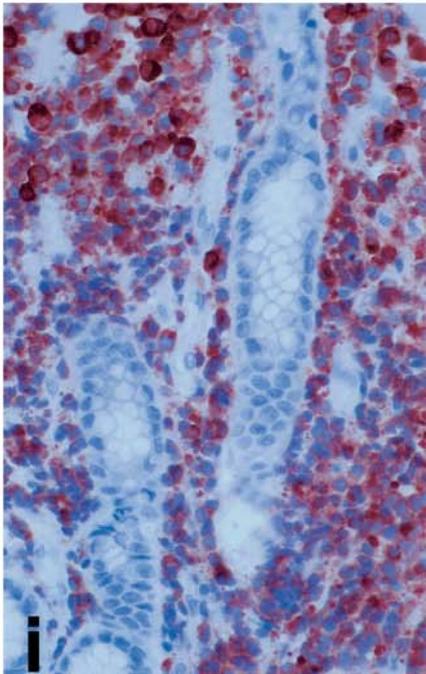
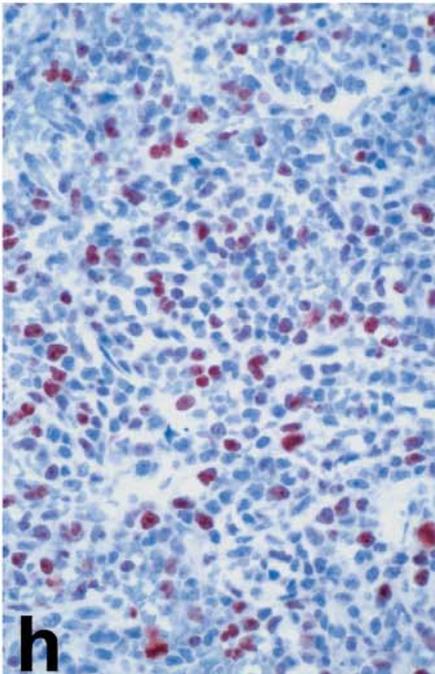
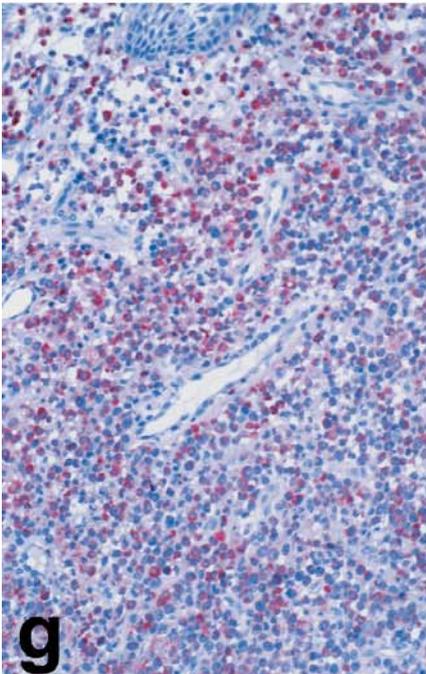
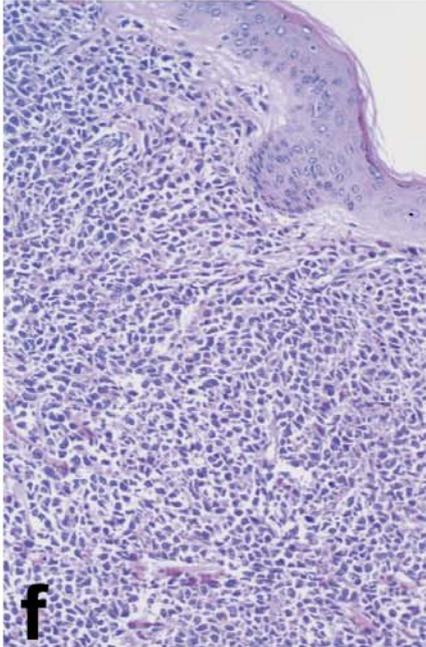
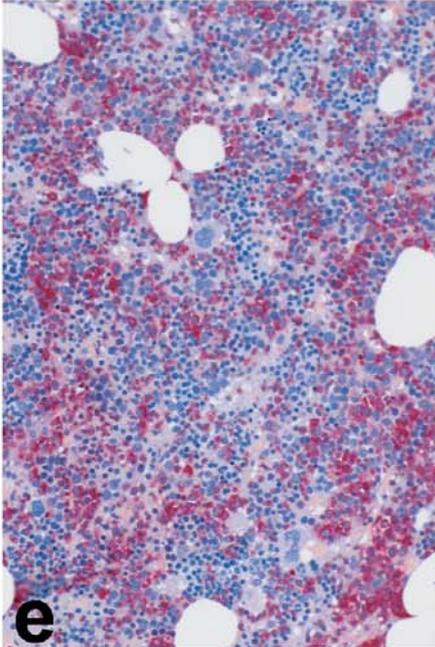
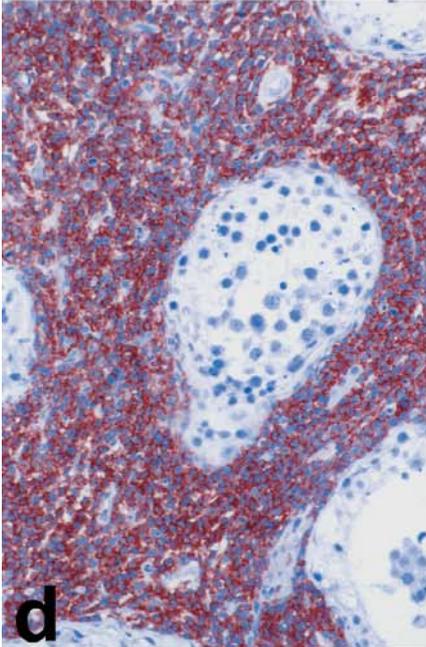
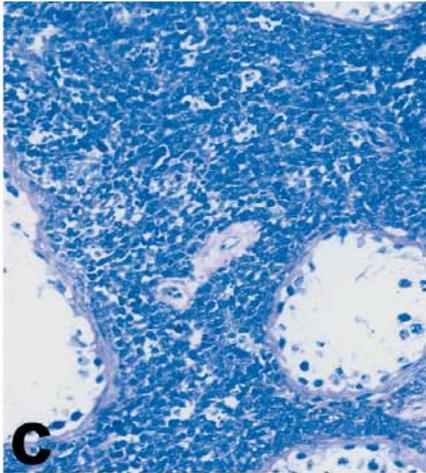
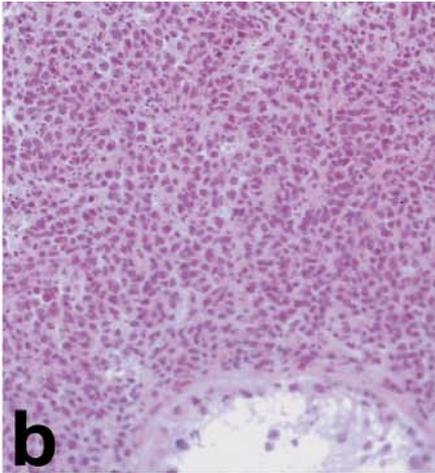
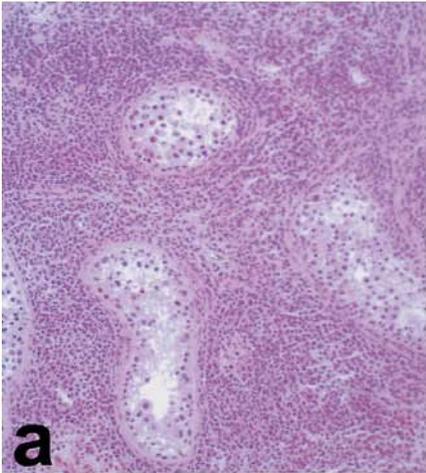
### Differenzierungsspektrum der Myelosarkome

Die Myelosarkome zeigten ein unterschiedliches Differenzierungsspektrum, das von Myeloblastenproliferaten ohne Ausreifungstendenz entsprechend einer AML M1 nach der FAB-Klassifikation bis hin zu myeloischen Infiltrationen mit Ausreifungstendenz (AML M2) oder zu myelomonozytären (AML M4), eosinophilenreichen myelomonozytären (M4Eo) oder monoblastären (AML M5a) Sarkomen reichte (s. Tabelle 1 und 2). Das Überwiegen von Myelosarkomen mit prädominant myelomonozytärer bzw. monoblastärer Differenzierung weist darauf hin, dass die früher gebrauchte Bezeichnung „Chlorom“ [11, 21, 34, 38, 40] inadäquat war, da sie nur die granulozytär differenzierte, stark Myeloperoxidase-positive, jedoch nicht undifferenzierte myeloblastäre oder monoblastäre Komponenten umfasste. Der Begriff „Myelosarkom“ oder granulozytisches Sarkom [5, 18, 31, 35] hingegen bezieht die gesamten unterschiedlichen Differenzierungs- und Reifegrade mit ein. Eine Tendenz zu extramedullärer Manifestation besteht vor allem bei AML mit t(8;21)(q22;q22) oder AMML Eo mit inv(16)(p13;q22) oder t(16;16)(p13;q22). Die Genetik der von uns hier vorgestellten Fälle, die aus ganz unterschiedlichen Kliniken und hämatologischen Praxen stammen, wurde allerdings nicht weiter aufgearbeitet, sodass eine diesbezügliche Aussage nicht möglich ist.

### Prognose

Während das Überleben von Patienten mit bekannter AML und gleichzeitiger oder konsekutiver Entwicklung eines (sekundären) Myelosarkoms offenbar nicht wesentlich durch eine tumorartige extramedulläre Generalisation verschlechtert wird [29, 35], ist die eher seltene Erstmanifestation (primäres Myelosarkom) einer leukämischen Neoplasie als relativ ungünstig anzusehen. In einer multizentrischen Studie konnten Neiman et al. nachweisen, dass sich bei 13 von 15 solcher Patienten nach etwa 10 Monaten eine manifeste AML entwickelt hatte [35]. Auf der anderen Seite gibt es auch widersprüchliche Befunde

Abb. 1a–i ◀ Myelosarkom bei MDS im Knochenmark. a–c Knotige Infiltration von Blasten, die teilweise Chlorazetatesterase (b) und ausgeprägt CD43 (c) exprimieren. d Übersicht über das Knochenmark mit prominenter etwas makrozytär reifungsgestörter Erythropoese bei einzelnen atypischen Mikromegakaryozyten in der Chlorazetatesterase-Färbung. e, f Pleurabiopsie mit knotiger Blasteninfiltration, die eine hohe Proliferationsaktivität mit Ki 67 (f) aufweisen. g–i Autopsiebefunde an der Lunge, die einen interstitiellen Befall durch Blasten mit deutlicher Chlorazetatesterase-Aktivität (h) und Anfärbbarkeit mit CD43 (i) zeigen. (a–f und h, i Vergr. 185:1; g Vergr. 85:1) a, e, g – HE; b, d, h – Chlorazetatesterase; c – CD43; f – Ki 67; i – CD43



[5, 19]. Unsere Patienten mit Myelosarkomen wurden auch bei noch normalem oder reaktivem Markbefund oder einem MDS nach den Therapieprotokollen einer manifesten AML behandelt. Eine Ausnahme bildeten nur die Patienten, bei denen die Diagnosestellung erst postmortal im Rahmen der Autopsie erfolgte. Deshalb gibt unser Kollektiv keinen Einblick über den Spontanverlauf von primären Myelosarkomen bezüglich des Intervalls bis zu einer eventuellen späteren Knochenmarksbeteiligung bzw. leukämischen Ausschwemmung mit dem Bild einer typischen AML. In der Literatur werden als therapeutische Optionen auch eine aggressive Radiochemotherapie sowie bei entsprechenden Kompressionserscheinungen lebenswichtiger Organe auch eine lokale operative Entfernung mit eingeschlossen. Dabei weist eine Reihe neuerer Studien ausdrücklich darauf hin, dass ein schnelles und gezieltes therapeutisches Vorgehen gleich zu Beginn der Diagnose einen späteren Übergang in eine AML deutlich hinauszögern oder sogar verhindern kann [5, 19, 23, 31].

Im Vergleich zu den oben genannten Patienten mit einer primären Manifestation eines Myelosarkoms bei uncharakteristischem Knochenmarksbefund sind besonders auch solche Fälle bemerkenswert, die ein MDS ohne Hinweis für eine offene AML aufweisen [9, 28, 29, 30]. Eine Übersicht von insgesamt 46 Fällen mit einem MDS und assoziierter Myelosarkomentwicklung zeigte, dass Männer eindeutig überwiegen und dass sich überhaupt nur in knapp der Hälfte der Fälle innerhalb von 38 Wochen nach Diagnosestellung der extramedullären leukämischen Infiltrate eine Transformation in eine manifeste AML abzeichnete [4]. Bei dieser relativ kleinen Fallzahl kamen die Autoren zu dem Schluss, dass ein primäres Myelosarkom ohne entsprechende Mitbeteiligung im Knochenmark wohl eher zu einem Übergang in eine AML neigen würde als ein Myelosarkom bei gleichzeitig beste-

hendem MDS [4]. Insgesamt ist die Prognose jedoch als ungünstig anzusehen. Patienten mit Myelosarkomen und MDS sollen ein medianes Überleben von etwa 48 Wochen und solche mit einer sich aus einem MDS entwickelnden AML (sog. sekundäre AML) nur von 11 Wochen auch unter entsprechender aggressiver Therapie aufweisen [4, 5].

### Lokalisationen des Myelosarkoms

Eine nicht zu übersehende Fülle von klinischen Fallberichten über die ganz unterschiedlichen Lokalisationen eines Myelosarkoms (Chloroms, granulozytären Sarkoms) ist in den letzten 20 Jahren veröffentlicht worden. Diese umfassen neben Übersichtsartikeln und solchen, die größere Serien beinhalten [4, 5, 31, 35] vor allem entsprechende Manifestation der Haut als sog. Aleucaemia cutis [1, 30, 45]. Weiterhin ist das Skelettsystems betroffen insbesondere mit periostalen Infiltraten im Schädel-Orbita-Bereich bei Kindern und jugendlichen Erwachsenen [7, 41, 46] sowie die Urogenitalorgane wie die Prostata [39], das Ovar, der Uterus [17, 25, 33, 44], die Nieren [24] die Hoden [12] und die Mamma [3, 36]. Schließlich sind neben der Mund-Gingiva-Schleimhaut [13] das zentrale Nervensystem [2, 10, 21, 41] sowie der gastrointestinalen [6, 15, 38] und der bronchopulmonalen Trakt zu erwähnen [20]. Insgesamt kann diese Auflistung nicht annähernd vollständig sein, da wohl kaum ein Organ von einer leukämischen tumorartigen Blasteninfiltration verschont bleibt.

Immer wenn undifferenzierte Tumorzellkomplexe vorliegen, die sich weder einem anaplastischen Karzinom, einem Sarkom oder großzelligen Lymphom zuordnen lassen, sollte daher differenzialdiagnostisch ein Myelosarkom in Betracht gezogen und mit geeigneten Antikörpern immunphänotypisch charakterisiert werden, auch wenn keine hämatologische Systemerkrankung vorzuliegen scheint.

## Fazit für die Praxis

**Auch wenn extramedulläre Manifestationen (Myelosarkome, granulozytische Sarkome) relativ seltene Erstmanifestationen einer akuten myeloischen Leukämie darstellen, muss durchaus differenzialdiagnostisch eine solche Läsion diskutiert werden, auch wenn klinische Daten oder Knochenmarksbefunde von nicht wegweisender Bedeutung sind. Mögliche Schwierigkeiten ergeben sich insbesondere im Hinblick auf die Abgrenzung von großzelligen Non-Hodgkin-Lymphomen und undifferenzierten (anaplastischen) Karzinomen. Hier ist der gezielte Einsatz immunhistochemischer Methoden notwendig und Erfolg versprechend.**

**Danksagung.** Die Autoren sind Frau B. Weinhöhl für technische und Frau M. Haller sowie Herrn U. Becker für sekretarielle Unterstützung zu großem Dank verpflichtet.

## Literatur

1. Baer MR, Barcos M, Farrell H, Raza A, Preisler HD (1989) Acute myelogenous leukemia with leukemia cutis. Eighteen cases seen between 1969 and 1986. *Cancer* 63:2192–2200
2. Barcos M, Lane W, Gomez GA, Han T, Freeman A, Preisler H, Henderson E (1987) An autopsy study of 1206 acute and chronic leukemias (1958 to 1982). *Cancer* 60:827–837
3. Barloon TJ, Young DC, Bass SH (1993) Multi-centric granulocytic sarcoma (chloroma) of the breast: mammographic findings. *AJR Am J Roentgenol* 161:963–964
4. Byrd JC, Edenfield WJ, Dow NS, Aylesworth C, Dawson N (1996) Extramedullary myeloid cell tumors in myelodysplastic syndromes: not a true indication of impending acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 21:153–159
5. Byrd JC, Edenfield WJ, Shields DJ, Dawson NA (1995) Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: a clinical review. *J Clin Oncol* 13:1800–1816
6. Catalano MF, Levin B, Hart RS, Troncoso P, DuBrow RA, Estey EH (1991) Granulocytic sarcoma of the colon. *Gastroenterology* 100:555–559
7. Cavdar AO, Babacan E, Gozdasoglu S et al. (1989) High risk subgroup of acute myelomonocytic leukemia (AMML) with orbito-ocular granulocytic sarcoma (OOGS) in Turkish children. Retrospective analysis of clinical, hematological, ultrastructural and therapeutical findings of thirty-three OOGS. *Acta Haematol* 81:80–85

Abb. 2a–i ◀ **Myelosarkom bei reaktiven Knochenmarksveränderungen. a–d Hoden mit dichter interstitieller Blasteninfiltration, die eine deutliche Anfärbbarkeit mit Lysozym (d) aufweist, während das Knochenmark in der Chlorazetatesterase-Reaktion eine hyperplastische linksverscho-bene Hämatopoiese erkennen lässt (e). f–h Die Hautknoten zeigen in den dicht gelagerten Zellen nur teilweise eine Chlorazetatesterase-positiv Population (g), die eine stärkergradige Proliferation mit Ki 67 (h) beobachten lässt. i In der Magenschleimhaut finden sich zwischen den Drüsen mit Lysozym anfärbbare Blasteninfiltrate. (a) Vergr. 85:1; b–i Vergr. 185:1; a, b, f – HE; c – Giemsa; e, g – Chlorazetatesterase; h – Ki 67; d, i – Lysozym**

8. Cordell JL, Falini B, Erber WN et al. (1984) Immunoenzymatic labeling of monoclonal antibodies using immune complexes of alkaline phosphatase and monoclonal anti-alkaline phosphatase (APAAP complexes). *J Histochem Cytochem* 32:219–229
9. da Silva MA, Moriarty A, Schultz S, Tricot G (1988) Extramedullary disease in myelodysplastic syndromes. *Am J Med* 85:589–590
10. Dekker AW, Elderson A, Punt K, Sixma JJ (1985) Meningeal involvement in patients with acute nonlymphocytic leukemia. Incidence, management, and predictive factors. *Cancer* 56:2078–2082
11. Dock G (1893) Chloroma and its relation to leukemia. *Am J Med Sci* 106:152–157
12. Economopoulos T, Alexopoulos C, Anagnostou D, Stathakis N, Constantinou M, Papageorgiou E (1994) Primary granulocytic sarcoma of the testis. *Leukemia* 8:199–200
13. Eisenberg E, Peters ES, Krutchkoff DJ (1991) Granulocytic sarcoma (chloroma) of the gingiva: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 49:1346–1350
14. Eshghabadi M, Shojania AM, Carr I (1986) Isolated granulocytic sarcoma: report of a case and review of the literature. *J Clin Oncol* 4:912–917
15. Evans C, Rosenfeld CS, Winkelstein A, Shaddock RK, Pataki KI, Oldham FB (1990) Perforation of an unsuspected cecal granulocytic sarcoma during therapy with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *N Engl J Med* 322:337–338
16. Fellbaum C, Hansmann ML (1990) Immunohistochemical differential diagnosis of granulocytic sarcomas and malignant lymphomas on formalin-fixed material. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 416:351–355
17. Friedman HD, Adelson MD, Elder RC, Lemke SM (1992) Granulocytic sarcoma of the uterine cervix—literature review of granulocytic sarcoma of the female genital tract. *Gynecol Oncol* 46:128–137
18. Furebring-Freden M, Martinsson U, Sundstrom C (1990) Myelosarcoma without acute leukaemia: immunohistochemical and clinico-pathologic characterization of eight cases. *Histopathology* 16:243–250
19. Haferlach T, Gassmann W, Löffler H et al. (1993) Clinical aspects of acute myeloid leukemias of the FAB types M3 and M4Eo. The AML Cooperative Group. *Ann Hematol* 66:165–170
20. Hicklin GA, Drevyanko TF (1988) Primary granulocytic sarcoma presenting with pleural and pulmonary involvement. *Chest* 94:655–656
21. Hurwitz BS, Sutherland JC, Walker MD (1970) Central nervous system chloromas preceding acute leukemia by one year. *Neurology* 20:771–775
22. Hutchison RE, Kurec AS, Davey FR (1990) Granulocytic sarcoma. *Clin Lab Med* 10:889–901
23. Imrie KR, Kovacs MJ, Selby D et al. (1995) Isolated chloroma: the effect of early antileukemic therapy. *Ann Intern Med* 123:351–353
24. Invernizzi R, Castello A, Notario A (1997) A case of acute myeloid leukemia with renal mass. *Haematologica* 82:251–252
25. Kamble R, Kochupillai V, Sharma A, Kumar L, Thulkar S, Sharma MC, Mittal S (1997) Granulocytic sarcoma of uterine cervix as presentation of acute myeloid leukemia: a case report and review of literature. *J Obstet Gynaecol Res* 23:261–266
26. Krause JR (1979) Granulocytic sarcoma preceding acute leukemia: a report of six cases. *Cancer* 44:1017–1021
27. Leder LD (1964) Über die selektive ferment cytochemische Darstellung von neutrophilen myeloischen Zellen und Gewebsmastzellen im Paraffinschnitt. *Klin Wochenschr* 42:553
28. List AF, Gonzalez-Osete G, Kummet T, Doll DC (1991) Granulocytic sarcoma in myelodysplastic syndromes: clinical marker of disease acceleration. *Am J Med* 90:274–276
29. Liu PI, Ishimaru T, McGregor DH, Okada H, Steer A (1973) Autopsy study of granulocytic sarcoma (chloroma) in patients with myelogenous leukemia, Hiroshima-Nagasaki 1949–1969. *Cancer* 31:948–955
30. Longacre TA, Smoller BR (1993) Leukemia cutis. Analysis of 50 biopsy-proven cases with an emphasis on occurrence in myelodysplastic syndromes. *Am J Clin Pathol* 100:276–284
31. Martinelli G, Vianelli N, De Vivo A et al. (1997) Granulocytic sarcomas: clinical, diagnostic and therapeutical aspects. *Leuk Lymphoma* 24:349–353
32. Mason TE, Demaree RS, Jr, Margolis CI (1973) Granulocytic sarcoma (chloroma), two years preceding myelogenous leukemia. *Cancer* 31:423–432
33. Matthes T, Collao C, Samii K, Chapuis B, Girardet C, Diebold-Berger S (1999) Uterine infiltration as first sign of acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 60:253–254
34. Muss HB, Moloney WC (1973) Chloroma and other myeloblastic tumors. *Blood* 42:721–728
35. Neiman RS, Barcos M, Berard C, Bonner H, Mann R, Rydell RE, Bennett JM (1981) Granulocytic sarcoma: a clinicopathologic study of 61 biopsied cases. *Cancer* 48:1426–1437
36. Ngu IW, Sinclair EC, Greenaway S, Greenberg ML (2001) Unusual presentation of granulocytic sarcoma in the breast: a case report and review of the literature. *Diagn Cytopathol* 24:53–57
37. Pinkus GS, Said JW (1977) Profile of intracytoplasmic lysozyme in normal tissues, myeloproliferative disorders, hairy cell leukemia, and other pathologic processes. An immunoperoxidase study of paraffin sections and smears. *Am J Pathol* 89:351–366
38. Priebe WM, Senecal FM (1991) Gastric chloroma associated with upper gastrointestinal tract bleeding. *Gastrointest Endosc* 37:482–484
39. Quien ET, Wallach B, Sandhaus L, Kidd P, Strair R, Saidi P (1996) Primary extramedullary leukemia of the prostate: case report and review of the literature. *Am J Hematol* 53:267–271
40. Reardon G, Moloney WC (1961) Chloroma and related myeloblastic neoplasm. *Arch Int Med* 108:864–871
41. Ripp DJ, Davis JW, Rengachary SS, Lotuaco LG, Watanabe IS (1989) Granulocytic sarcoma presenting as an epidural mass with cord compression. *Neurosurgery* 24:125–128
42. Schaefer HE (1995) Die histologische Bearbeitungstechnik von Beckenkammibiopsien auf der Basis von Entkalkung und Paraffineinbettung unter Berücksichtigung osteologischer und hämatologischer Fragestellungen. *Pathologe* 16:11–27
43. Seo IS, Hull MT, Pak HY (1977) Granulocytic sarcoma of the cervix as a primary manifestation: case without overt leukemic features for 26 months. *Cancer* 40:3030–3037
44. Sreejith G, Gangadharan VP, Elizabeth KA, Preetha S, Chithrathara K (2000) Primary granulocytic sarcoma of the ovary. *Am J Clin Oncol* 23:239–240
45. Su WP, Buechner SA, Li CY (1984) Clinicopathologic correlations in leukemia cutis. *J Am Acad Dermatol* 11:121–128
46. Tornesello A, Colosimo C, Iavarone A, Riccardi R, Mastrangelo R (1993) Granulocytic sarcoma. *Med Pediatr Oncol* 21:122–126