En ung gutt med utslett og smerter

En gutt i tiårsalderen ble innlagt på sykehus med blåfiolett utslett, redusert allmenntilstand og migrerende smerter i flere ledd. Ved uklar sykdom er det viktig å tenke bredt, ta biopsi av uvanlige hudlesjoner og ikke slippe taket når kart og terreng ikke stemmer overens.

Grete Vigemyr

Enhet for barne- og ungdomsmedisin
Medisinsk klinikk
Haugesund sjukehus

> Se kommentar side 948

En tidligere frisk gutt i tiårsalderen, opprinnelig fra Midtøsten var henvist fra fastlegen til en halvakkutt vurdering i barnepoliklinikken. Tre uker tidligere hadde han fått et rødlig utslett på ryggen, som etter noen timer ble mer blålig. Han anga smerter i venstre kne, men også at han hadde skadet dette kneet kort tid før, og noe smerter i høyre skulder. Moren mente at han hadde vært litt slapp de siste par månedene og kanskje hatt noe feber noen dager før utslettet kom.

Ved undersøkelse var han i god allmenntilstand. Han hadde enkelte blåfiolette, uskarpt avgrensede makler i pannen (fig 1). På ryggen hadde han et stort antall liknende lesjoner, men mer brune og svakt blåfiolette i farge (fig 2). Tilsvarende lesjoner ble også påvist på bryst og legger. Ved palpasjon var lesjonene uømmelige, men enkelte hadde palpabelt infiltrasjon dypere i huden. Det var ingen epidermale forandringer. Han hadde redusert abduksjon i høyre skulder, ellers normale kliniske funn.

Laboratorieundersøkelser viste C-reaktivt protein (CRP) på 21 mg/l (< 5mg/l) og senkingsreaksjon (SR) på 25 mm (< 13 mm), ellers upåfallende hematogram og lever- og nyreparametere. Revmaprøver, vaskulittmarkørene antinøytrifilt cytoplasma, antityloperoksidase og antiproteinase-3, immunoglobuliner, thyreoideaprøver og cøliakiprøver var normale. Han hadde normal urin testet med stiks.

Han fikk råd om å seponere cetirizin og omega-3-kosttilskudd, som var de eneste medisiner han hadde brukt, og å bruke ibuprofen mot smerter. Tentativ diagnose var en erythema nodosum-liknende sykdom eller en variant av Henoch-Schönleins purpura. Vi planla kontroll etter 14 dager.

Erythema nodosum, som typisk gir røde eller fiolette knuter foran på leggene, er en forsinket hypersensitivitetsreaksjon på medikamenter eller infeksjonssykdom, men kan også ses som ledd i omfattende systemsykdommer og som paraneoplastisk fenomen (1). Henoch-Schönleins purpura er en immunmediert vaskulitt med en insidens på ca. 20/100 000 barn per år. Den er karakterisert av palpabel purpura, særlig på føtter, slapphet

og leddsmerter og kan etterfølges av nefritt og magesmerter (1).

Hudforandringene hos vår pasient kunne passe med en av disse diagnosene, men utbredelsen var ikke typisk. Det var også sjekket for trombocytopeni og alvorlig vaskulitt, og markørene kunne ikke utelukke vaskulitt. Hematologiske verdier, nyre- og leverparametere og klinisk undersøkelse viste ingen tegn til underliggende sykdom. Det burde også vært sjekket for blødningstendens med INR-verdi og cefotest, men dette ble ikke gjort.

Etter 12 dager var utslettet uendret og det kom stadig nye lesjoner. Det var økende slapphet og smerter, som skiftet lokalisasjon – mest fra skuldre, knær og ankler. Både utslett og smerter ble verre av anstrengelser. Han hadde ikke feber, ikke palpabelt forstørrede lymfekjertler eller unormale palpasjonsfunn i abdomen. Det var ingen synlig leddhevelse eller spesifikke nevrologiske utfall, men han hadde problemer med å løfte armene over hodet og haltet når han gikk, trolig pga. smerter eller lett proksimal svakhet.

Han ble innlagt til videre utredning. Generelle prøver ble gjentatt, med normalt hematogram, normale leverenzymmer, inkludert laktatdehydrogenase (LD), og lav kreatinkinase (CK) på 25 U/l (50–250 U/l). CRP var fortsatt lett forhøyet på 25. Blodutstryk viste ikke tegn til maligne celler. Det ble tatt røntgen thorax, som var normal, og ultralydundersøkelse av abdomen, der eneste funn var miltstørrelse opp mot øvre normalgrense, uten angitt cm. Det ble sendt antistoffanalyser for en rekke virus og s-quantiferon (tbc). Disse var negative. Ultralydundersøkelse av ledd viste ingen tegn til artritt. Elektromyografi (EMG) og nevrografi viste normale funn. Det ble tatt biopsier fra utslett på rygg og høyre legg for histologisk og immunhistokjemisk undersøkelse.

Symptomene tydet nå stadig mer på en systemsykdom. Juvenil dermatomyositt eller polymyositt kunne passe med muskelsvakheten, men vil vanligvis gi høye verdier for CK, alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) og SR og mer makulopapuløst, ruborøst utslett og utslag i EMG. Sarkoidose gir oftest mest

lungeforandringer, og en leukemi- eller lymfomsykdom med så påvirket allmenntilstand og uttalte hudsymptomer burde gitt utslag i hematologiske verdier eller påvirkning av leverenzymmer, LD eller påvisbare masser i thorax eller abdomen.

Pasienten ble sett av hudlege og revmatolog, og det ble konferert med barnehemat-onkolog og barnerevmatolog på universitetssykehus. Rådene var i hovedsak å vente på biopsisvar så lenge de hematologiske blodverdiene ikke tydet på leukemi og han ikke hadde sikre leddfunn.

Smertene tiltok, og pasienten holdt seg etter hvert i sengen store deler av dagen. Langs laterale fotrand oppsto det en diskret hevelse. MR av legger og føtter viste multifokale lesjoner i knoklene, ikke typisk for infarkt, tumor eller akutte abscesser (fig 3). Lesjonene liknet heller ikke på leukemiske infiltrater, som typisk har høyere signal i sentrum og mer lokal reaksjon. Samme dag som MR ble tatt, ble det for første gang funnet stigning i leverprøveverdiene. Gammaglutamyltransferase (gamma-GT) var da 111 U/l (10–80 U/l) og ALAT 120 U/l (10–70 U/l), og SR hadde steget til 50.

Gutten var nå åpenbart systemisk syk, med patologiske funn fra hud, knokkel/beinmarg og lever. Funnene pekte ikke i noen spesifikk retning, men det måtte vurderes om han kunne ha en leukemi- eller lymfomsykdom. MR-funnene kunne tyde på lavgradige abscesser. Leverabscesser var ikke sett ved ultralyd-undersøkelse en uke tidligere. Det var ingen oppvekst i blodkulturer, men infeksjonssykdom var fortsatt en mulighet. Vaskulitt med beinmargsforandringer kunne ikke utelukkes. Vi mente derfor at beinmargsundersøkelse var nødvendig og at universitetssykehus burde overta utredningen av pasienten.

Pasienten ble overført til universitetssykehus for videre utredning og behandling. Svar på histologisk undersøkelse av biopsiene fra hudlesjonene ble besvart få dager senere og viste funn forenlig med malignt lymfom.

Beinmargsaspirat og -biopsi viste diffus interstitiell infiltrasjon av en monoton cellepopulasjon av mellomstore celler med sparsomt eosinofilt cytoplasma, ovale eller kantede kjerner med lyst kromatin og enkelte med små nukleoler. Immunhistokjemisk undersøkelse av beinmarg og hud var negativ for både B- og T-cellemarkører, men kraftig positiv for CD56, som er overflatemarkør typisk for naturlige dreperceller (natural killer cells, NK-celler), og for CD123, som er typisk markør for plasmacytoide dendritiske celler. Det ble konkludert med et uvanlig immunhistokjemisk bilde passende med blastisk plasmacytoid dendritisk celle-neoplasi.

Få dager etter beinmargsprøven startet man behandling i henhold til protokoll for akutt lymfatisk leukemi. Ved øyekontroll ble det påvist redusert visus og kornede uklareheter i corpus vitreum nær macula, men disse forsvant under induksjonsfasen av behandlingen. Denne tumortypen har høy affinitet for øyevæv, og øyefunnene ble tolket som affeksjon av sentralnervesystemet. Han fikk derfor behandling med NOPHO-ALL 2008 etter ekstra høy risiko-protokoll, med blokker av cytostatika med flere intratekale doser (2). Behandling etter denne protokollen er svært tøff og gir sterke bivirkninger, men pasienten opplevde raskt minskede smerter, og utslettet ble gradvis noe blekere.

Seks måneder etter oppstart av cytostatikabehandling gjennomgikk pasienten en stamcelletransplantasjon med forlikkelig giver. Utslettet ble mindre tydelig, men var fortsatt til stede flere måneder senere. Forløpet har senere vært nokså ukomplisert. 16 måneder etter transplantasjonen var pasienten i stigende form og uten behov for immunsuppressiv behandling.

Diskusjon

Blastisk plasmacytoid dendritisk celle-neoplasi er en sjelden undergruppe av akutt leukemi (3). Plasmacytoide dendritiske celler er antigenpresenterende og interleukin 1-produiserende celler og finnes bl.a. i hud og lymfeknuter. De er derivert fra hematopoetiske forstadiumceller, som trolig er felles for makrofager og dendritiske celler.

Blastisk plasmacytoid dendritisk celle-neoplasi ses vanligst hos eldre voksne (gjennomsnittsalder 65 år), og har da gjerne et aggressivt forløp – i motsetning til hva som ofte er tilfellet hos barn (3). Den største publiserte pasientserien med barn består av 25 pasienter. Pasientene fikk ulik behandling, og 18 var i live 30 måneder etter at diagnosen ble stilt. Behandling som ved akutt leukemisk leukemi så ut til å gi best prognose, mens store hudlesjoner så ut til å gi dårligere prognose (3). Sikre immunhistokjemiske eller genetisk prognostiske markører ble ikke identifisert. Flere av pasientene ble stamcelletransplantert, men indikasjonen for slik behandling er ikke fastlagt (3). For voksne er tidlig stamcelletransplantasjon avgjørende for overlevelse (3, 4).

Vi kjenner ikke til andre barn i Norge med denne sykdommen, og det er heller ikke gjort beinmargstransplantasjon på denne indikasjonen hos voksne i Norge (Anders Glomstein, personlig meddelelse). Før det ble bestemt å gi stamcelletransplantasjon til vår pasient ble tilfellet drøftet i nordisk og internasjonalt nettverk. Dette er en av armene i den nordiske NOPHO-ALL 2008 ekstra høy risiko-protokollen (2).

Figur 1 Blålig utslett i pannen

Figur 2 Utbredt utslett med brune og svakt blåfiolette lesjoner av ulik størrelse spredt på hele ryggen, enkelte med palpable dypereliggende infiltrater

Figur 3 Inhomogen beinmargsstruktur bilateralt i tibia (stiplede piler) og lytisk lesjon i høyre proksimale tibia (heltrukken pil) på MR

Pasienten hadde initialt utslett med uvanlig utseende og utbredelse og lite systemisk påvirkning. Omfattende blodprøver og vanlig bildediagnostikk viste ingen patologiske funn. Selv om det ble tatt biopsi av utslettet relativt tidlig i forløpet, tok det for lang tid – 14 dager – å få svar. I ettertid diskuterte vi om det burde vært tatt beinmargaspirat eller MR tidligere, men med migrerende smerter var det vanskelig å vite hva vi skulle tatt bilder av. Vi var i kontakt med universitetssykehus, men siden allmenntilstanden bare var lett nedsatt og det var normale funn ved blodprøver og bildediagnostikk bestemte vi for oss å avvente.

Denne pasienten viser at det er viktig å tenke bredt, ta biopsi av uvanlige hudlesjoner og ikke slippe taket når kart og terreng ikke stemmer overens. Den viser også hvilken betydning avansert diagnostikk av vevsprøver har. Immunhistokjemi var i dette tilfellet avgjørende for rett diagnose.

Pasienten og hans mor har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Takk til Mikael Donner for referanselitteratur og for oppmuntring til å skrive denne artikkelen, og til Dorota Wojcik for gjennomlesing av manuskriptet, begge ved Barneklubben, Haukeland universitetssykehus. Takk også til Anna Rød Nyland, radiolog ved Haugesund sjukehus, som gjorde MR-funnene forståelige for meg.

Grete Vigemyr (f. 1971)

er spesialist i barnesykdommer, overlege og har spesialinteresse for hematologi og endokrinologi.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

1. Dedeoglu F, Kim S, Sundel R. Clinical manifestations and diagnosis of Henoch-Schönlein purpura (IgA-vasculitis). www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-henoch-schonlein-purpura-iga-vasculitis (4.3.2014).
2. Nordic Society of Pediatric Haematology and Oncology. NOPHO-ALL 2008 protocol. www.nopho.org (4.3.2014).
3. Jegalian AG, Buxbaum NP, Facchetti F et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm in children: diagnostic features and clinical implications. *Haematologica* 2010; 95: 1873–9.
4. Gurbuxani S. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. www.uptodate.com/contents/blastic-plasmacytoid-dendritic-cell-neoplasm (4.3.2014).

Mottatt 29.5. 2013, første revisjon innsendt 2.11. 2013, godkjent 4.3. 2014. Redaktør: Sigurd Høye.

Kommentar

Sykdomssignaler fra huden

Sykdommer som har sitt opphav i andre organer, kan komme til uttrykk i huden. Dette gjelder bl.a. endokrine sykdommer som Addisons sykdom, Cushings syndrom, hypotyreose og diabetes. Generalisert kløe er ikke uvanlig ved uremi og gallestase. Jernmangel kan ligge bak hårtap, og malabsorpsjon av sink gir en karakteristisk hudsykdom hos spedbarn. Palmart erytem og spider nævi kan opptre ved leversykdom, og enkelte hudsykdommer er assosiert med tarmsykdom, slik som dermatitis herpetiformis (cøliaki) og pyoderma gangrenosum (ulcerøs kolitt) (1).

Også intern malign sykdom kan komme til uttrykk gjennom huden. Blant annet er dermatomyositt og acanthosis nigricans, begge relativt sjeldne, men karakteristiske dermatoser, sterkt assosiert med kreft. Erytrodermi, som betegner erytem over hele kroppsoverflaten, kan også være et paramalignt tegn. Mistanken om kreft bør alltid vekkes ved uspesifikke hudsymptomer som flushing, nattesvette og nyoppstått tørr hud og kløe der man ikke finner annen forklaring. Mekanismene bak slike symptomer er oftest ukjent (1). Leukemi, lymfom og metastaser kan også involvere hud.

Ved et utslett med uvanlig morfologi og fokale symptomer fra andre organer og/eller allmennsymptomer bør man alltid tenke på

malign sykdom. I slike situasjoner kan en hudbiopsi være av avgjørende betydning for en rask, korrekt og sikker diagnose. Vigemyrs kasuistikk er et godt eksempel på dette. En gutt i tiårsalderen utviklet et blåfiolett utslett i pannen og på ryggen. Han klaget over leddsmerter og ble etter hvert slapp. Hudbiopsi ble tatt tidlig i utredningen, men svar forelå først da pasienten ble overført universitetssykehus og var blitt allment dårlig. Hvorfor svaret lot vente på seg, er uklart, men forsinkede histologisvar er et stort problem ved mange sykehus, også universitetssykehus. Dette skyldes bl.a. kapasitetsproblemer ved mange patologiske avdelinger. Da er det særlig viktig at klinikerne vurderer indikasjonstynge og hastebehov for biopsi.

Basert på egne erfaringer med henvisninger fra primærhelsetjenesten kan det virke som om mange allmennleger vegrer seg for å ta hudbiopsier. Dette er en enkel prosedyre som krever minimalt med utstyr og erfaring. Alle allmennleger bør beherske og benytte denne prosedyren, blant annet ved mistanke om hudkreft (2). På internett kan man finne gode instruksjonsvideoer om stansebiopsier og andre enkle hudkirurgiske prosedyrer (3–5). Det er sjelden feil å ta en hudbiopsi når utslettet er uvanlig og pasienten alvorlig syk.

Petter Gjersvik

petter.gjersvik@medisin.uio.no

Seksjon for hudsykdommer
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Petter Gjersvik (f. 1952) er hudlege, dr.med. og førsteamanuensis ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

1. Cox NH, Coulsen IH. Systemic disease and the skin. I: Burns T, Breathnach S, Cox N et al, red. *Rook's textbook of dermatology*. 8. utg. Chichester: Wiley-Blackwell, 2010.
2. Burge S, Colver G, Lester R. Simple skin surgery. 2. utg. Oxford: Blackwell, 1996.
3. Lützwow-Holm C, Gjersvik P, Helsing P. Melanom, føflekk eller talgvorte? *Tidsskr Nor Legeforen* 2013; 133: 1167–8.
4. Stansebiopsi og shavingbiopsi fra hud. www.youtube.com/watch?v=7CzDEok8Wmo [31.3.2014].
5. Kumar M, Trudvang MK. Hudkirurgi i allmennpraksis. Videobasert instruksjon i basale hudkirurgiske prosedyrer. Prosjektoppgave. Oslo: Universitetet i Oslo, 2014.

Mottatt 14.3. 2014, første revisjon innsendt 31.3. 2014, godkjent 7.4. 2014. Redaktør: Sigurd Høye.