

Çocukluk Çağı Lösemi ve Lenfomalarında Deri Bulguları

SKIN MANIFESTATIONS OF CHILDHOOD LEUKEMIA AND LYMPHOMA

Yard.Doç.Dr. Muammer PARLAK*, Dr. Mukadder SELİMOĞLU", Doç.Dr. Sevin ALTINKAYNAK**

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi 'Dermatoloji ABD, "Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, ERZURUM

ÖZET

77 lösemi ve lenfomalı çocuk hastada yapılan çalışma sonucunda toplam %3.8 spesifik, %58.4 nonspesifik deri bulgusu tespit ettik. ALL'li bir hastada lösemi kutis, Burkitt lenfomalı bir hastada deri metastazı vardı. Lenfomalı çocuklarda nonspesifik bulgulardan en çok kaşıntı ve viral enfeksiyon, lösemili çocuklarda ise solukluk ve peteşi purpura gibi bulgulara rastladık. Çocukluk çağı lösemi ve lenfomalarındaki deri bulguları erişkinlerden deri bulgularından daha farklı bir görünüm arz ediyordu.

Anahtar Kelimeler: lösemi, lenfoma, deri

T Klin Dermatoloji 1993, 3:116-119

Lösemi ve lenfoma gibi lenforetiküler hastalıklar, immun sistem yetmezliği nedeniyle, immun sistemi hem etkileyen hem de immun sistem tarafından etkilenen deride çeşitli lezyonlarla kendini gösterir (1). Lösemi kan elemanlarının neoplazmik formasyonu ile karakterize bir hastalık grubudur (2). Lösemilerin deri bulguları nonspesifik (lökemid) ve spesifik (lösemi kutis) lezyonlar olmak üzere iki şekilde ortaya çıkabilir. Nonspesifik lezyonlar lösemi hücresi ihtiva etmezler ve bu lezyonların tümör antijenlerine karşı immünolojik cevap olarak geliştiği kabul edilir. Hemorajik lezyonlar, generalize pruritus, ekfoliyatif eritrodermi, pyoderma gangrenozum, ürtiker, eritema multiforme, eritema nodosum, pannikülit, hiperpigmentasyon ve morbiliform erüpsiyonlar bu tip nonspesifik lezyonlardır. Lösemi kutisde ise lösemi hücrelerinin deriye metastazı söz konusudur (1,3).

Lenfomalı hastalarda pruritus, hiperpigmentasyon, iktiyoz gibi nonspesifik deri bulgularının yanısıra lenfo-

SUMMARY

We observed 3.8% specific and 58.4% nonspecific skin lesions among 77 children with leukemia and lymphoma. A patient with ALL had leukemia cutis and a patient with Burkitt lymphoma had skin metastases. Pruritus and viral infections and, pallor and petechia were the most common findings in lymphoma and leukemia respectively. The skin manifestations of childhood leukemia and lymphoma were different from that of adults'.

Key Words: Leukemia, lymphoma, skin

Turk J Dermatol 1993, 3:116-119

ma hücrelerinin deriye metastazı da bildirilmektedir (1,2,4,5,6).

Lösemi ve lenfomalı erişkinlerde görülen deri bulguları çeşitli yayınlarda bildirilmiştir (1,2,3). Biz biraz daha farklı bir yaklaşımla akut lösemilerin daha sık görüldüğü çocukluk çağında lösemi ve lenfomanın deri bulgularını tespit etmek amacıyla bu çalışmayı planladık.

MATERYEL VE METOD

1990-1993 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde lösemi veya lenfoma teşhisi ile yatan 77 hasta çalışmaya alındı. Lösemi veya lenfoma teşhisi fizik muayene, kan tablosu, diğer gerekli laboratuvar tetkikleri ve kemik iliği incelemesi sonucunda konmuştu. Hastaların yaş, cinsiyet, anamnez, genel fizik muayene ve laboratuvar bulguları kaydedildi. Daha sonra hastalar soyundurularak tespit edilen tüm deri ve ağız mukozası bulguları kaydedildi. Kontrol grubu olarak ciddi bir hastalığı olmayan, daha çok kontrol amacıyla Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine müracaat eden çocuklar alındı ve aynı şekilde bütün bulguları kaydedildi.

Geliş Tarihi: 22.09.1993

Kabul Tarihi: 19.11.1993

Yazışma Adresi: Yard.Doç.Dr.Muammer PARLAK
Atatürk ÜTF Dermatoloji ABD
25240, ERZURUM

Tablo 1. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı

| | Erkek | % | Yaş ort. | Kız | % | Yaş ort. | Toplam | % | Yaş ort. |
|-----------------|-------|------|----------|-----|------|----------|--------|------|----------|
| Hodgkin | 9 | 11.6 | 6.8 | 1 | 1.3 | 10 | 10 | 13 | 7.2 |
| Nonhodgkin | 10 | 13 | 7.8 | 1 | 1.3 | 4 | 11 | 14.2 | 7.4 |
| A. lenfoblastik | 30 | 38.9 | 5.8 | 8 | 10.3 | 5 | 38 | 49.4 | 5.6 |
| AML | 7 | 11.6 | 6.8 | 7 | 9 | 10.2 | 16 | 20.7 | 8 |
| KML | 2 | — | — | 1 | 1.3 | 6 | 1 | 1.3 | 6 |
| Burkit lenfoma | — | — | — | 1 | 1.3 | 5 | 1 | 1.3 | 5 |
| Toplam | 5.8 | 75.3 | 6.4 | 19 | 24.6 | 8 | 77 | 100 | 6.8 |

BULGULAR

58 (%75.3) erkek, 19(%24.6) kız çocuğu olmak üzere toplam 77 lösemi veya lenfomalı çocuk deri bulguları tespit edilmek üzere çalışmaya alındı. Erkek'çocukların en küçüğü 1.5, en büyüğü 13 yaşında ve yaş ortalamaları 6.4, kız çocuklarının en küçüğü 3, en büyüğü yaşında ve yaş ortalamaları 8 idi. Toplam yaş ortalaması 6.8 idi.

38(%49.4) olguyla en çok akut lenfoblastik lösemi (ALL) tespit edilmişti. 16(%20,7) hasta akut myeloblastik lösemili (AML) idi, kemik iliği incelemesi ile bunlardan 12'si akut myeloblastik, ikisi akut promyelositer, iki monomyelositer varyant olarak değerlendirilmişti. 11(%7.4) olgu nonhodgkin'lenfoma, 10(%7.2) olgu hodgkin lenfoma ve birer (%1.3) olgu kronik lenfositik lösemi ve Burkit lenfoma idi. Bu bulgular tablo l'de sunulmuştur(Tablo 1).

Tablo 2'de hastaların sistemik bulgularının ve deri tutulumunun sıklığı görülmektedir. Nonspesifik deri bulgusu en çok %65.7 oranıyla ALL'de, en az %36.3 oranıyla nonhodgkin lenfomada saptandı. Spesifik deri infiltrasyonu bir (%2.6) ALL'de ve bir (%100)de Burkit lenfoma olgusunda tespit edildi. Nonspesifik olan kaşıntı, hiperpigmentasyon, kserozis ve deri enfeksiyonları gibi bulguların lenfomalı çocuklarda, buna karşılık solukluk, purpura, peteşi ve diş eti kanaması gibi bulguların lösemili çocuklarda daha sık görüldüğü saptanmıştır (Tablo 3).

Bütün bu deri bulguları 50 kişilik kontrol grubuyla karşılaştırıldığında nonspesifik bulgulardan peteşi ve purpura gibi kanama bulguları ve solukluk lösemi lenfoma grubunda anlamlı oranda yüksek bulundu (p>0.001) (Tablo IV).

TARTIŞMA

Lösemiler myelojen veya lenfojen kökenli ve akut veya kronik seyirli olarak görülebilirler (7,8). Kronik lösemilerde deri bulgularının daha sık görüldüğü bildirilmektedir (9). Ancak çocuklarda en sık akut lenfoblastik lösemi (ALL) görülür (7). Bu tespite uygun olarak hasta grubumuzda en çok 38 olguyla ALL, en az 2 olguyla KML saptadık. Ayrıca, ALL'nin 10 yaş altındaki çocuklarda sık olduğu, AML'nin ise her yaşta görülebilmekle birlikte adult çağda arttığı bildirilmektedir (7). Bizim de çalışmamızda tesbit ettiğimiz ortalmama ALL yaşı 5,6, AML yaşı 8 idi.

Lösemi kutis olarak adlandırılan lösemik infiltrasyon deriye metastazı nadirdir. Myeloid lösemilerde diğer lösemilerden daha sık görüldüğü ve geç geliştiği bildirilmektedir. Klinik olarak makül, papül, nodul, plak, palpabl purpura, ülser, gingival hipertrofi olarak görülebildiğinden klinik olarak tanı konulamaz, deri biyopsisi gereklidir (2,3,6,10). ALL'lı olgularımızın birinde ekstremitelerde birkaç adet küçük pembe kırmızı papüler lezyonlar mevcuttu ve deYİ biyopsisi sonucu deriye metastaz olarak değerlendirildi. Hastanın şikayetleri yaklaşık 6 ay önce başlamıştı. Çocuklarda

Tablo 2. Sistemik tutulum ve deri tutulumu sıklığı

| | Anlamlı LAP | Hepato megalı | Spieno megalı | MSS tutulum | Lokalize kitle | Tonsil hipertrof | Kardiyopulmoner bulgu | Enfeksiyon bulgu | Spesifik deri bulgusu | Non spesifik deri bul. |
|----------------|-------------|---------------|---------------|-------------|----------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|------------------------|
| | (%) | (%) | (%) | (%) | (%) | (%) | (%) | (%) | (%) | (%) |
| Hodgkin | 9 90 | 5 50 | 4 40 | - - | -- | 1 10 | - - | 1 10 | -- | 5 50 |
| Nonhodgkin | 9 81.8 | 4 36.3 | 2 18.1 | - - | 5 45.4 | 3 27.2 | 3 27.2 | - - | - - | 4 36.3 |
| ALL | 27 71 | 22 57.8 | 18 47.3 | 6 15.7 | 4 10.5 | 10 2.6 | 9 23.6 | 5 13.1 | 1 2.6 | 25 65.7 |
| AML | 4 33.3 | 5 41.6 | 2 16.6 | 4 33.3 | 1 8.3 | 3 25 | 2 16.6 | 1 8.3 | - - | 7 58.3 |
| KML | - - | - - | 1 100 | - - | - - | - - | - - | - - | - - | - - |
| Promyelositer | - - | - - | - - | - - | - - | - - | - - | 1 50 | - - | 1 50 |
| Monomyelosit | 1 50 | 2 100 | 1 100 | - - | - - | - - | - - | - - | - - | 2 100 |
| Burkit lenfoma | - - | - - | - - | - - | 1 100 | 1 100 | - - | - - | 1 100 | 1 100 |
| Toplam | 50 64 | 38 49.3 | 28 36.3 | 10 12.9 | 11 14.2 | 18 23.3 | 13 16.8 | 8 10.3 | 2 3.8 | 45 8.4 |

Tablo 3. Hastalarda görülen deri bulguları

| | Hodgkin | | Non hodakin | | Burkit L. | | Toplam | | ALL | AML | Promye lositer L. | Mono myelo siter L | Toplam | | | |
|-----------------------|---------|----|----------------|----|--------------|-----|--------|-----|-----|------|-------------------------|--------------------------|--------|-----|----|------|
| | % | | % | | % | | % | % | % | % | % | % | % | % | | |
| Spesifik tutulum | - | - | - | - | 1 | 100 | 1 | 4.5 | 1 | 2.6 | - | - | 1 | 1.8 | | |
| Solukluk | 1 | 10 | 1 | 9 | - | - | 2 | 9 | 22 | 57.8 | 6 | 50 | 2 | 100 | 31 | 56.3 |
| Kaşıntı | 2 | 20 | 2 | 18 | - | - | 4 | 18 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Alopesi | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 8.3 | - | - | - | 1 | 1.8 |
| Hiperpigment. | 1 | 10 | 1 | 9 | - | - | 2 | 9 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Peteşi purpura | - | - | - | - | - | - | - | - | 14 | 36.8 | 6 | 50 | 1 | 50 | 22 | 40 |
| Dişeti kanaması | - | - | - | - | - | - | - | - | 2 | 5.2 | 3 | 25 | 1 | 50 | 6 | 10.9 |
| Dişeti hipertrofi | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 8.3 | - | - | - | 1 | 1.8 |
| Ağızda aft stomatit | - | - | 1 | 9 | - | - | 1 | - | 2 | 5.2 | 2 | 8.3 | - | - | 3 | 5.4 |
| İlaç erupsiyonu | 1 | 10 | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 8.3 | - | - | - | 2 | 3.6 |
| Kserozis | 1 | 10 | 1 | 9 | - | - | 2 | 9 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Atopik ekzema | 1 | 10 | - | - | - | - | - | - | 1 | 2.6 | 1 | 8.3 | - | - | 2 | 3.6 |
| Bakteriyel enfeksiyon | 1 | 10 | 1 | 9 | - | - | 2 | 9 | 2 | 5.2 | - | - | - | - | 4 | 7.2 |
| Virale enfeksiyon | 2 | 20 | 1 | 9 | 1 | 100 | 4 | 18 | 1 | 2.6 | 2 | 16.6 | - | - | 3 | 5.4 |
| Mantar enfeksiyonu | 1 | 10 | 1 | 9 | - | - | 2 | 9 | - | - | - | - | - | - | 1 | 1.8 |
| Paraziter hastalıklar | 1 | 10 | - | - | - | - | 1 | 4.5 | - | 1 | 4.5 | - | - | - | 2 | 3.6 |

lösemi kutis'e ALL'li olguda rastlamamızı, ALL'li olguların AML'den çok olmasına ve buna bağlı görülme şansının artmasına bağlayabiliriz. Ayrıca hastalardaki bütün şüpheli bulgulardan biyopsi alınamadığından lösemi kusifin gerçek insidansı daha da yüksek olabilir.

Hodgkin hastalığında %5-20 oranında histolojik olarak tanınabilen spesifik lezyon görülebilir ve kötü prognozun işaretçisidir (4,9). Nonhodgkin lenfomada da deri metastaz oranının %25 kadar yüksek olabileceği bildirilmiştir (4). Metastatik lezyonlar papül, nodul, plak veya ülser şeklinde görülebilirler (4,5,8,11). Biz hodgkin ve nonhodgkin lenfomalı hastalarda metastaz olarak değerlendirilebilecek bir lezyona rastlamadık. Yalnızca Burkit lenfomalı bir çocuğun yanak mukozasında ağız içine kolay kanayan, ülser ve dışardan da ele gelen bir kitle mevcuttu ve bu lezyon histopatolojik olarak metastaz şeklinde değerlendirildi. Burkit lenfoma, çocuklarda görülen ve nadir rastlanılan bir monoklonal B celi lenfoma tipidir (8).

Lösemili hastalarda yaklaşık %30 oranında nonspesifik bulgu görülebildiği bildirilmektedir (3). Akut lösemilerde kemik iliği yetmezliği, hücre seliyon ve metabolitlerin salınımı nedeniyle anemi ve buna bağlı olarak

solukluk görülür (8). Bizim en çok rastladığımız nonspesifik bulgu 31 (%56.3) akut lösemili olguda solukluktu. Solukluk tesbit ettiğimiz olguların hemoglobin miktarları 2.5-5 mg. arasında değişiyordu. Buna karşılık lenfomalı olguların sadece 2(%9)'inde solukluk göze çarpiyordu. Aynı şekilde kontrol grubundaki çocuklarda kontrol soluk görünümdeydi ve lösemili çocuklarda kontrol grubu arasındaki fark anlamlı bulundu (p<0.01). Bu sonuç lenfomada aneminin daha az ve daha geç geliştiğini göstermektedir. Solak ve arkadaşları (2) yetişkin yaşta hastaları içeren çalışmalarında, lösemili olgulardaki anemi oranını %15 olarak bildirmişlerdir. Çocukluk çağında tesbit ettiğimiz %56.3 solukluk oranı, çocukluk çağında akut lösemilerinde aneminin şiddetini ve önemini göstermektedir.

Aynı şekilde lösemililerde kemik iliği yetmezliği, trombositopeni, hipofibrinojenemi, V., VIII. faktörlerin azalması, fibrin yıkım ürünlerinin artması sonucunda purpura, peteşi, dişeti ve damaklarda sızıntı şeklinde kanama ve hipertrofi gelişebilir. Bu hemorajiler lösemililerde en önemli ölüm sebebinin oluştururlar (8). Akut lösemili grubunda toplam 22(%40) olguda peteşi, purpura ve ekimoz saptadık. Olguların çoğunda bu lezyonlar

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubundaki deri bulgularının karşılaştırılması

| | Hasta n=77 | | Kontrol n=55 | | p |
|-------------------|---------------|-------|-----------------|------|---------|
| Solukluk | 33 | %42.8 | 2 | %4 | p<0.001 |
| Kaşıntı | 4 | %5.1 | 1 | %2 | p>0.001 |
| Atopik ekzema | 3 | %3.8 | 4 | %5.1 | p>0.001 |
| impetigo+fronkül | 6 | %7.7 | 3 | %6 | p>0.001 |
| Virale enfeksiyon | 7 | %9 | 3 | %6 | p>0.001 |
| T. capitis | 1 | %1.2 | 2 | %4 | p>0.001 |
| Monilyazis | 2 | %2.5 | 1 | %2 | p>0.001 |
| Peteşi, purpura | 22 | %28.5 | - | - | pO.001 |

alt ekstremitelerde lokalize idi. Şiddetli olgularda aynı zamanda gövde ve üst ekstremitelerde tutulmuştu. Diş eti kanaması 6(%10.9) olguda görüldü. Bunlardan dördü AML idi ve birinde diş eti hipertrofisi de mevcuttu. Bu bulgular literatüre uygunluk gösteriyordu (9). Bu tip bulgular gösteren hastaların kan yaymasında trombositlerin nadir olduğunu veya hiç olmadığını gördük. Peteşi, purpura gibi kanamayla ilgili lezyonların kontrol grubu ile karşılaştırılması da anlamlı idi ($p<0.001$). Kontrol grubunda peteşi ve purpuraya rastlamadık. Lenfomalı hastalarda ise kanamayla ilgili hiç bir bulguya rastlamadık. Solak ve arkadaşları (2) erişkin hasta grubunda peteşi ve purpura oranını %27 olarak bildirmişlerdir ve bu oran bizim çocuk grubumuzdaki oranın oldukça altındadır.

Bazı hastalarda kaşıntı lenfomanın ilk belirtisi olarak görülebilir (11). Genel olarak başlangıçta %10, ilerlemiş olgularda %85 oranında kaşıntı vardır (8). Hafif veya lokalize olabilir, fakat sıklıkla generalize ve ilerleyicidir. Aşırı ekskoriasyonlara sebep olabilir ve uykusuz bırakabilir. Fakat prognostik önemi açık değildir (12). Lenfomalı çocuklarda toplam 4 olguda (%18) generalize kaşıntıya bağlı ekskoriasyonlar tespit ettik. Özellikle bunlardan 12 yaşındaki bir çocukta ekskoriasyonlar oldukça belirgindi. Kaşıntı oranının düşük bulunması kaşıntının yaşla ilgili olabileceğini ve yaşla arttığını düşündürdü. Ayrıca bu sonuçta; kaşıntı subjektif bir şikayet olduğundan küçük çocuklarda ifade edememe ve ekskoriasyon olmadıkça ailenin de dikkatinden kaçma gibi faktörler de rol oynayabilir. Literatürde (6, 11) bazı lösemili olgularda da generalize kaşıntı olabileceği bildirilmesine karşılık, lösemili çocuklarda kaşıntıya rastlamadık. Kontrol grubunda generalize veya herhangi bir lezyona bağlanamayan kaşıntı şikayeti yoktu.

Kaşıntı şikayeti olan biri hodgkin biri nonhodgkin lenfomalı iki çocukta aynı zamanda iktiyoz benzeri bir deri kuruluğu mevcuttu ve diğer sistemik şikayetlerle aynı zamanda başladığı ifade ediliyordu. Akkiz iktiyoz özellikle lenfoma grubu malignitelerde bildirilmiştir (4,11).

Literatürde (2,4) lenfomalı hastalarda görüldüğü bildirilen ve sebebi kesin olarak izah edilemeyen diffüz hiperpigmentasyon tarif etmişlerdir.

Lenfomalı hastalarda hücrel tip aşırı duyarlılık reaksiyonunda ilerleyici bir defekt görülür ve bunun sonucunda bakteriyel, fungal, viral ve paraziter enfeksiyonlara sık rastlanır (7). Aynı şekilde akut lösemilerde de kemik iliği yetmezliği, granülositopeni ve immün yetmezlik sonucunda deri enfeksiyonlarının oluşma sıklığı artar (8). Özellikle lenfomalı hastalarda virus aktivasyonunun artması, spinal kord ve arka sinir köklerindeki neoplastik infiltrasyon sonucunda herpes zosterin sık görüldüğü bildirilmektedir. Herpes simpleks lösemi ve lenfomalı hastalarda nüks gösterir ve uzun seyidir (4). Lenfomalı olgularımızın ikisinde (%9) bakteriyel, dördünde (%18) viral, iki (%9)sinde dermatofit ve birinde (%4.5) paraziter (gai) enfeksiyonu tespit ettik. Viral enfeksiyonlardan ikisi herpes simpleks, birisi varicella ve biri de yaygın verruka vulgaristi. Hastaların çocuk grubu olması dolayısıyla erişkinlerde sık görülen herpes

zostere rastlamadık. Lösemilerde ise dört (%7.2) olguda bakteriyel, üç (%5.4) olguda viral, iki (%3.6) olguda paraziter (gal) ve bir (%1.8) olguda dermatofit enfeksiyonu tespit ettik. Bu bulgular da yine Solak ve arkadaşlarının (2) erişkinlerde bildirdiği %15 viral, %7 fungal enfeksiyon oranından düşüktür. Bakteriyel enfeksiyon oranları aynı bulunmuştur. ALL'li bir hastada Vincent stomatiti tespit ettik. Bu immunitenin çok düşük olduğunu göstermektedir. Bu enfeksiyonlar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı.

Ayrıca, lösemi ve lenfomalı çocuklarda erişkinlerde bildirilen eritema nodozum, eritema multiforme, pyoderma gangrenozum, pannikülit, eritrodermi, akut nötrofilik dermatoz (3,6,8) gibi bulgulara rastlamadık.

Bu çalışmada; diğer pek çok sistemik hastalıkta olduğu gibi çocukluk çağı lösemi ve lenfomalarının deri bulguları yönünden oldukça zengin olduğu ve bu bulguların hastalığın teşhisinde yardımcı olabileceği sonucuna vardık.

KAYNAKLAR

1. Klapman MH. Cutaneous diseases preceding diagnosis of lymphoreticular malignancies. J Am Acad Dermatol 1989; 20:583-86.
2. Solak, S, Alper S, Çiğer S. Hematolojik malignitelerde deri bulguları. Ankara: X.Prof.Dr. Lütfü Tat Simpozyumu, 1991: 544-47.
3. Horlick HP, Silvers DN, Knobler EH, Cole JT. Acute myelomonocytic leukemia presenting as a benign-appearing cutaneous eruption. Arch Dermatol 1990; 126:653-56.
4. Kürkçüoğlu N. internal malignansilerde deri belirtileri. XI. Ulusal Dermatoloji Kongresi. Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1986:65-86.
5. Mc Lean Dİ, Haynes HA. Cutaneous aspects of internal malignant diseases. In: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Austen KF, Wolf K, ed. Dermatology in General Medicine. New York: McGraw Hill BookCompany, 1987: 3:1931-32.
6. Arnold HL, Odom RB, James WD. Andrews' diseases of the skin. Clinical Dermatology. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1990: 869-74.
7. Berkow R, Fletcher AJ. The merck manuel of diagnosis and therapy. Sixteen edition. USA: Merc and Co Inc, 1992: 1233-352.
8. Williams WJ, Beutler E, Erslex AJ, Lichtman MA. Hematology. 5th edition. New York: Mc Graw Hill Company, 1991: 236-72.
9. Sams WM, Lynch PJ. Principles and practice of Dermatology. Hong Kong: Churchill Livinstone Inch, 1990: 296-300.
10. Baer MR, et al. Acute myelogenous leukemia with leukemia cutis. Eighteen cases seen between 1969 and 1986. Cancer 1989; 63:2192-200.
11. Sigurgeirsson B. Skin disease and malignancy. An epidemiological study. Stockholm Karolinska Insitute, 1992:14-15, 20-25.
12. Nathan DG. Hematologic Diseases in Cecil Tewnbook of medicine Ed; Wyngaarden JB, Smith LH. 17th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1985: 975-1003.