

Leucemia cutis: presentación de 2 casos

Sabina Halac¹, Romina Soledad Ferreyra², María Kurpis³, Enrique Valente⁴ y Alejandro Ruiz Lascano⁵

RESUMEN

La leucemia cutis es la infiltración de la piel por células hematopoyéticas malignas. Clínicamente, puede presentarse como pápulas, nódulos o placas, múltiples o solitarias. La leucemia cutis se manifiesta con mayor frecuencia después del diagnóstico de leucemia. Sin embargo, el compromiso sistémico y cutáneo puede diagnosticarse simultáneamente. Más aún, la infiltración cutánea por células leucémicas puede ser la primera manifestación de enfermedad. Indica progresión de la leucemia subyacente, mal pronóstico y menor tiempo de sobrevida. Presentamos dos casos de leucemia cutis: un paciente de sexo femenino de 19 años con diagnóstico de leucemia mieloide aguda y uno de sexo masculino de 70 años con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, ambos con compromiso cutáneo.

Palabras clave: leucemia cutis, leucemia cutánea, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda

ABSTRACT

Leukemia cutis: two case report

Leukemia cutis is the skin infiltration by malignant hematopoietic cells. Clinically, it may be present as solitary or multiple papules, nodules or plaques. Leukemia cutis is more frequent after diagnosis of leukemia. However, systemic and skin involvement can be diagnosed simultaneously. Furthermore, leukemia cutis can be the first manifestation of the disease, indicating underlying leukemia progression, poor prognosis and decreased survival rate. We report two cases of leukemia cutis: a 19-year-old female patient with diagnosis of acute myeloid leukemia and a 70-year-old male patient with diagnosis of acute lymphoblastic leukemia, both with cutaneous involvement.

Key words: leukemia cutis, cutaneous leukemia, acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia

► INTRODUCCIÓN

La leucemia agrupa a un número de enfermedades que tienen en común la producción clonal de células de la médula ósea. Los pacientes con leucemia pueden presentar manifestaciones cutáneas inespecíficas y específicas. Las primeras no guardan una relación directa con la leucemia, son las más comunes, presentándose en un 25-40% de los casos y se denominan leucemides. Comprenden ma-

nifestaciones cutáneas debido a insuficiencia medular por invasión de la médula ósea por células neoplásicas, manifestaciones reactivas, paraneoplásicas, secundarias a fármacos y reacciones transfusionales¹⁻⁶.

La manifestación cutánea específica de leucemia se denomina **leucemia cutis** y comprende la infiltración de la piel por células hematopoyéticas malignas. Sugiere mal pronóstico y la mayoría de las veces se acompaña de infiltración extramedular en otras localizaciones^{2,7}.

¹ Médica Residente de Dermatología

² Médica contratada del Servicio de Dermatología

³ Médica de Planta del Servicio de Patología

⁴ Médico de Planta del Servicio de Dermatología

⁵ Jefe del Servicio de Dermatología, Director de Postgrado de la Carrera en Dermatología de la Universidad Católica de Córdoba Hospital Privado de Córdoba, Naciones Unidas 346, Barrio Parque Vélez Sarsfield, Córdoba, República Argentina Carrera de Postgrado en Dermatología Universidad Católica de Córdoba.

Los autores declaran no tener conflictos de interés

Correo electrónico: sabinahalac@gmail.com

A continuación, presentamos dos casos: una paciente de 19 años con leucemia mieloide aguda y un paciente de 70 años con leucemia linfoblástica aguda, ambos con compromiso cutáneo.

► CASOS CLÍNICOS

Caso clínico 1: Paciente de sexo masculino, de 70 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial y cardiopatía isquémica, medicado con carvedilol, aspirina, atorvastatina, omeprazol y clonazepam.

Se le diagnosticó leucemia linfoblástica aguda pre B con cromosoma Filadelfia positivo (LLA pre-B Phi +). Como hallazgos patológicos presentó en sangre periférica anemia (Hb 8,3 g/dl, Hto 22,8%), trombocitopenia (18 000 /mm³) y leucopenia (2300) con 24% blastos. En médula ósea: medulograma con infiltración masiva por blastos (con linfoblastos del 94%) con fenotipo HLA DR, CD 34, CD 20, CD 10 y CD 19 positivos y CD 45, CD 33, CD 117, CD 2 y CD 15 negativos. Biología molecular de médula ósea: cariotipo masculino con cromosoma Filadelfia (Phi +) en mosaico y Análisis de Hibridación Fluorescente in Situ (FISH) positivo. Estudio del líquido cefalorraquídeo, sin blastos. Recibió tratamiento según protocolo GATLA 06 (Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda del año 2006) para LLA y alcanzó la remisión completa de su enfermedad. Luego se realizó mantenimiento con imatinib.

El paciente consultó al Servicio de Dermatología de nuestro hospital, a los 5 años del diagnóstico de LLA, estando en mantenimiento con imatinib, por presentar un nódulo eritematoso indurado, doloroso, en cuadrante ínfero-externo de mama derecha, de 3 cm de diámetro (Fig. 1). Se realizó una ecografía de partes blandas que informó infiltración discoide sólida dérmica de 33 x 23 x 9 mm, con bordes irregulares en su parte inferior, sin poder determinar su etiología. Se tomó una biopsia de dicha lesión que evidenció tejido fibroconectivo adiposo, infiltrado por blastos (Fig. 2). La inmunohistoquímica reveló CD 34 +/+, Tdt +/+, CD20 -/-, CD8 -/-, CD3 -/- y mieloperoxidasa -/- (Fig. 3). Hallazgos vinculables a infiltración difusa por blastos vinculable a enfermedad de base. Junto con el Servicio de Oncohematología del hospital se completaron los estudios. La biopsia de médula ósea presentó hipoplasia medular con leves cambios displásicos. La citometría de flujo demostró enfermedad residual mínima positiva y PCR cualitativo para el gen de fusión BCR/ABL positivo, es decir, Phi +.

Por recaída de su enfermedad, comenzó tratamiento con dasatinib, con reducción del nódulo a 1 cm de diámetro en 3 meses.

Luego de 6 meses, la lesión cutánea progresó nuevamente con aumento de tamaño y dolor. Un nuevo medulograma demostró presencia de blastos y el FISH y PCR detectaron Phi +, por lo que se agregó corticoides y vincristina. Por falta de respuesta terapéutica, se modificó el tratamiento y se inició nilotinib, metotrexato, mercaptopurina y esteroides, respondiendo al tratamiento con desaparición completa de la lesión cutánea. El paciente se encuentra bajo controles periódicos.



Fig. 1: Nódulo eritematoso indurado en mama derecha.

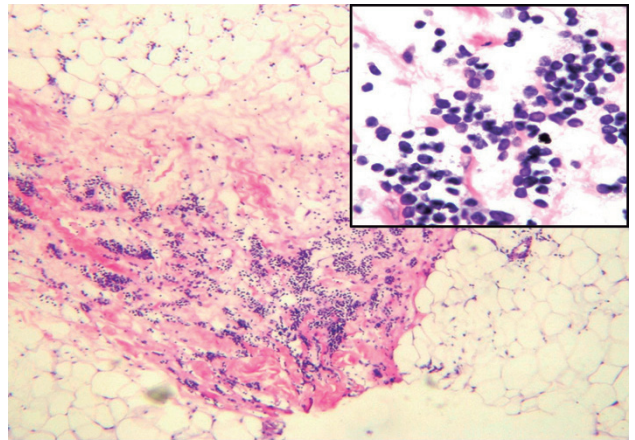


Fig. 2: H/E (4X): Infiltración difusa del panículo adiposo septolobular. A mayor aumento (40X), se observan células atípicas hiper-cromáticas.

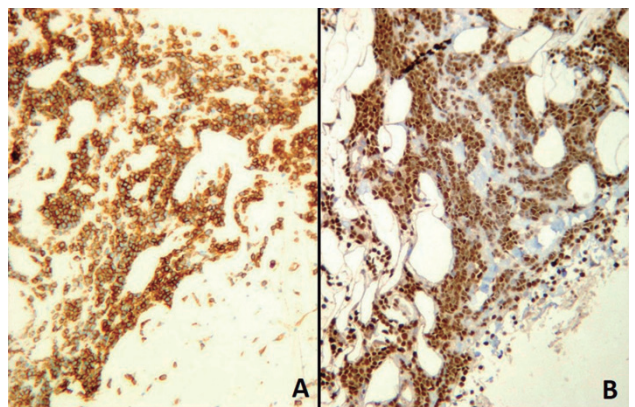


Fig. 3: Inmunohistoquímica (20X): CD34 + (A) y Tdt + (B).

Caso clínico 2: Paciente de sexo femenino, de 19 años de edad, sana previa, con antecedentes de anginas pultáceas a repetición, erosiones labiales y orofaríngeas, lesiones en piel, astenia y pérdida de peso, de 3 meses de evolución, fue derivada a nuestro hospital para estudio de leucocitosis con 70% de blastos en sangre periférica.

La paciente se encontraba afebril, con buen estado general y palidez generalizada. Presentaba adenopatías cervicales, submaxilares, axilares e inguinales y hepatoesplenomegalia. En piel, se observaron pápulas pequeñas eritematosas, de aspecto liquenoide, pruriginosas, algunas confluentes, en zonas de extensión: codos, rodillas, dorso de manos y pies, y descamación en palmas y plantas de 1 mes de evolución (Figs. 4 y 5). En lengua presentaba glositis y muguet. Junto con los servicios de Clínica Médica y Oncohematología del hospital, se realizaron estudios de laboratorio, tomografía axial computada (TAC), biopsias de médula ósea, ganglio linfático supraclavicular y piel.

El hemograma con frotis de sangre periférica evidenció leucocitosis de 56.400/mm³ con 73% de blastos, Hb: 11,9 g/dl y Hto: 33,4%. La TAC sin contraste evidenció hepatoesplenomegalia homogénea y adenomegalias numerosas bilaterales y simétricas en cuello, axilas, región inguinal, retroperitoneal y mesentérica. La biopsia de médula ósea y el medulograma demostraron infiltración por leucemia mieloide aguda (LMA) monoblástica con cariotipo femenino normal y FISH negativo. El estudio histopatológico de ganglio linfático mostró extensa infiltración por LMA. La anatomía patológica de piel evidenció infiltración de dermis superficial y profunda por células con núcleos macrocarióticos con ocasionales nucléolos puntiformes con células CD34 +/+, mieloperoxidasa +/- y CD68 +/-, compatible con infiltración por leucemia monoblástica. La punción lumbar fue normal.

Se inició tratamiento con quimioterapia según protocolo GATLA 04 para LMA. A los 9 meses del diagnóstico,

encontrándose bajo quimioterapia, la paciente falleció a causa de un shock séptico secundario a septicemia por *Klebsiella pneumoniae*.

► COMENTARIOS

La **leucemia cutis** es la infiltración de la piel por células hematopoyéticas malignas. Se presenta en el 2 al 10% de leucemias y es variable según el tipo de leucemia.

Es más frecuente en la LMA presentándose en 10-15% de los casos, siendo más prevalente en la leucemia monocítica aguda (13%) y mielomonocítica aguda (10-30%), y menos común en la leucemia mieloide crónica (5%), en la leucemia linfática crónica (6-10%) y, menos frecuente aún, en la LLA (1,3-3%)^{2,8}. Cuando el infiltrado está compuesto por células mieloides inmaduras, se denomina sarcoma mieloide o granulocítico.

La infiltración cutánea por células leucémicas puede manifestarse después del diagnóstico de leucemia (77%), como en el primer caso que hemos presentado, junto con el diagnóstico (17%) como en el segundo caso, o antes del compromiso de médula ósea o sangre periférica (5%)⁹, cuadro denominado leucemia cutis aleucémica^{6,7}.

El **mecanismo fisiopatológico** es desconocido. Se postula la existencia de clones de células tumorales con afinidad por la piel que migrarían hacia la dermis y proliferarían localmente produciendo las lesiones de leucemia cutis³. Se cree que el monocito tiene mayor afinidad por piel y mucosas que otras células^{2,8}.

La **clínica** de la leucemia cutis es variada. Las formas de presentación más frecuentes son las pápulas y los nódulos (60%), seguido de placas infiltradas (17- 26%), de coloración eritematovioláceo o marrón^{1,3-5,8,9}. Pueden ser asintomáticas, como en el segundo caso presentado, o raramente pruriginosas o dolorosas, como en el primer caso^{2,8}. Las lesiones suelen ser múltiples en la mayoría de



Fig. 4: Pápulas eritematosas de aspecto liquenoide en codos.



Fig. 5: Pequeñas pápulas eritematosas de aspecto liquenoide en rodillas.

los casos (84%) o solitarias (16%). Las lesiones solitarias son más frecuentes en la LLA y LMA, como en el primer caso. Afecta con mayor frecuencia las extremidades y el tronco. En la LLA es más habitual el compromiso del tronco. Otras localizaciones son cuero cabelludo, cara y toda la superficie corporal⁹. Otras presentaciones menos habituales son úlceras, vesículas e hiperplasia gingival, esta última principalmente en LMA. También se han descrito casos sobre cicatrices, quemaduras y áreas previamente afectadas por herpes zóster^{2,3}.

Hay una alta asociación entre leucemia cutis y la infiltración leucémica extramedular en otras localizaciones. Lo más frecuente es la afección del líquido cefalorraquídeo². El 90% de los pacientes con leucemia cutis tiene compromiso extramedular, y en el 40% de ellos participan las meninges⁷. Otros órganos comprometidos con frecuencia son el bazo, el hígado, los ganglios linfáticos y las encías².

El **diagnóstico** de leucemia cutis se basa en el estudio histopatológico, la inmunohistoquímica, la correlación clínica y los estudios de médula ósea y sangre periférica.

La **anatomía patológica** muestra infiltrados intersticiales, perivasculares, perianexiales, y/o un infiltrado difuso o nodular que compromete la dermis y el tejido celular subcutáneo, respetando la dermis papilar superior (la zona de Grenz)⁷.

La **inmunohistoquímica** es indispensable para definir la estirpe celular. En el primer caso la inmunohistoquímica resultó positiva para Tdt y CD34, indicando que son células indiferenciadas. En el segundo caso, el CD68 fue positivo, marcando los monocitos.

La infiltración cutánea por células leucémicas sugiere un mal **pronóstico**, principalmente en pacientes con leucemia mieloide aguda o crónica. Esta entidad puede sugerir progresión de la enfermedad, preceder a una recaída de la leucemia o asociarse a transformación blástica en una enfermedad crónica. La mayoría de los pacientes mueren dentro del año del diagnóstico (88%). Sin embargo, en niños con leucemia congénita, la leucemia cutis no resultó ser un marcador pronóstico^{2,7}.

El **tratamiento** es aquel de la leucemia subyacente. Los pacientes con LLA Phi+ (traslocación 9; 22 y el gen de fu-

sión BCR/ABL), codifican una tirosina-quinasa con mayor actividad que la normal. Históricamente el cromosoma Phi era un indicador de mal pronóstico en pacientes con LLA, pero el tratamiento con inhibidores de la tirosina-quinasa (imatinib, dasatinib y nilotinib) han mejorado el pronóstico de esta enfermedad¹⁰. De esta manera podría explicarse la mayor sobrevida de nuestro paciente con LLA pre-B Phi+.

► CONCLUSIÓN

La leucemia cutis es una manifestación de una enfermedad maligna hematológica. Puede presentarse luego del diagnóstico de leucemia, de manera concomitante con el mismo o ser la primera manifestación de enfermedad. La leucemia cutis sugiere progresión de la leucemia, recaída o transformación a una fase blástica de una enfermedad crónica. Su manejo requiere del trabajo multidisciplinario y su tratamiento es aquel de la leucemia subyacente.

► BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez García, H.; Juárez Navarrete, L.: Leucemia Cutánea. Comunicación de un caso y revisión de la literatura. **Dermatología Rev Mex** 2007; 51: 20-24.
- Blázquez Sánchez, N.; Fernández Canedo, I.; Cardeñoso Álvarez, E.: Leucemia cutánea. **Piel** 2002;17: 310-315.
- De Luca, D.; Vaglio Giors, G.; Torre, A.C.; Enz, P.; Rodríguez Chiappetta, M.F.; Galimberti, R.L.: Leucemia cutis. **Dermatol Argent** 2011; 17: 123-127.
- González, P.; Stengel, F.; Bosaleh, A.; Riveros, D.: Lesiones angioideas diseminadas. **Arch Argent Dermatol** 2004; 54: 29-31.
- Miranda, M.P.; Olivares, L.; Rodríguez Tolosa, M.; Anaya, J.: Leucemia Cutis. Presentación de un caso y revisión de la literatura. **Dermatol Argent** 2006; 12: 272-275.
- Reizner, A.R.; García, Simón, M.; Amicarelli, Y.B.; Casas, J.G.; Petrina, D.: Leucemia cutis aleucémica Presentación de un caso clínico y revisión de la bibliografía. **Arch Argent Dermatol** 2013; 63: 7-12.
- Cho-Vega, J.H.; Medeiros, L.J.; Prieto, V.G.; Vega, F.: Leukemia cutis. **Am J Clin Pathol** 2008; 129: 130-142.
- Franco, C.; Arias, M.; Buonsante, M.E.; Abeldaño, A.; Kien, M.C.; Pellerano, G.: Leucemia cutis en leucemia mieloide aguda. **Dermatol Argent** 2008; 14: 225-227.
- Kang, Y.S.; Kim, H.S.; Park, H.J.; Lee, J.Y.; Kim, H.O.; Cho, B.K.; Park, Y.M.: Clinical characteristics of 75 patients with leukemia cutis. **J Korean Med Sci** 2013; 28: 614-619.
- Thomas, X.: Philadelphia chromosome-positive leukemia stem cells in acute lymphoblastic leukemia and tyrosine kinase inhibitor therapy. **World J Stem Cells** 2012; 4: 44-52.