

Leucemia cutis

Leukemia Cutis

David De Luca,¹ Gisela Vaglio Giors,² Ana Clara Torre,³ Paula Enz,⁴ María Florencia Rodríguez Chiappetta³ y Ricardo Luis Galimberti⁵

RESUMEN

La leucemia cutis se define como la infiltración de células leucémicas a nivel de la piel. Constituye un signo de enfermedad diseminada y en ocasiones es un marcador de recidiva. Su presentación clínica es variable y comprende desde pequeñas pápulas hasta grandes nódulos o tumores. Por lo general las lesiones aparecen en forma posterior al compromiso de sangre periférica. La leucemia cutis se observa con mayor frecuencia en las leucemias monocíticas o mielomonocíticas, y su presencia implica un signo de mal pronóstico.

Se presentan tres casos de pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide crónica, que presentaron leucemias cutáneas diagnosticadas por histopatología e inmunohistoquímica (*Dermatol. Argent.*, 2011, 17(2):123-127).

Palabras clave:

leucemia cutis, leucemia cutánea, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica.

ABSTRACT

Leukemia cutis is defined as cutaneous infiltration by leukemic neoplastic leukocytes. It is a sign of advanced disease and it may, occasionally, be a marker of relapse. The clinical manifestations are non specific, including small papules, large nodules or tumors. Usually skin involvement appears after leukemic cells are detected in peripheral blood. Leukemia cutis is most frequently seen in monocytic and myelomonocytic leukemias, and is associated with a poor prognosis.

We describe three patients with diagnosis of acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndrome and chronic myeloid leukemia, respectively, that presented cutaneous leukemia with confirmation on histopathology and immunohistochemistry (*Dermatol. Argent.*, 2011, 17(2):123-127).

Keywords:

leukemia cutis, acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndrome, chronic myeloid leukemia.

Fecha de recepción: 8/7/2010 | Fecha de aprobación: 24/8/2010

1 Residente de 4º año

2 Jefa de Residentes

3 Médicas asociadas

4 Médica de planta

5 Jefe del Servicio de Dermatología

Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Gascón 450, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: Ricardo Galimberti: Hospital Italiano de Buenos Aires, Servicio de Dermatología, Gascón 450, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina. ricardo.galimberti@hospitalitaliano.org.ar



Foto 1: Lesiones papulosas que confluyen formando placas infiltradas en dorso.



Foto 2: Placa eritematopurpúrica en mucosa gingival superior.

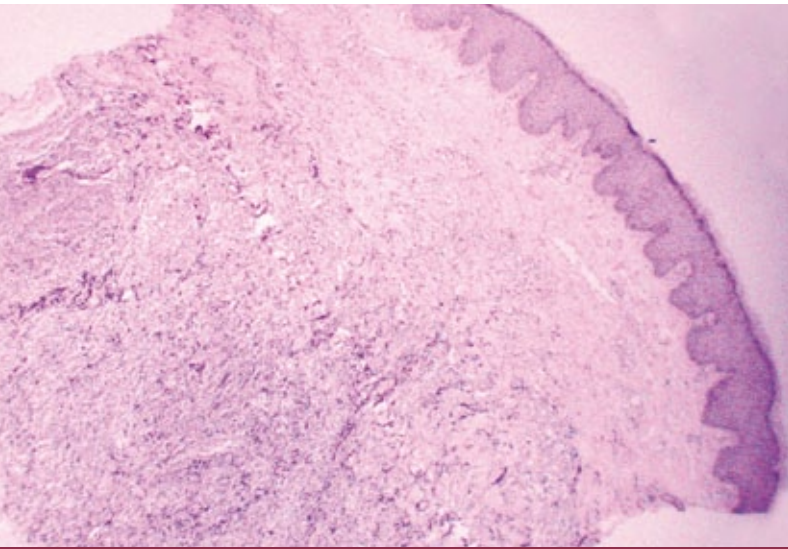


Foto 3: Infiltración por células atípicas de la dermis, que diseca fibras colágenas. Se observa franja de dermis papilar respetada (zona Grenz).

Introducción

La leucemia cutis (LC) se define como la infiltración de la piel por células leucémicas. Suele presentarse en el curso de una enfermedad hematológica conocida, aunque puede ser la manifestación inicial de la misma y, en ocasiones, constituir un marcador de recidiva.¹⁻⁴ La LC se considera signo de mal pronóstico, ya que se estima que la mortalidad al año de su aparición oscila entre el 85% y el 88%.^{1,2,5,6} A continuación se presentan tres pacientes con diferentes tipos de leucemia e infiltración cutánea.

Caso clínico 1

Paciente de 53 años de sexo masculino, con antecedentes de leucemia mieloide aguda (LMA) M4 de 8 meses de evolución, por la cual recibió citarabina e idarrubicina como inducción y citarabina y mitoxantrona como mantenimiento. Se internó en nuestro hospital para recibir un trasplante alogénico de médula ósea. Al examen físico se constataron pápulas y placas eritematovioláceas ovaladas, de 0,3 a 2 cm, de límites difusos, induradas y asintomáticas, localizadas en dorso, abdomen y miembros inferiores, de 10 días de evolución (foto 1). Además, presentaba un nódulo de 15 mm de diámetro de similares características, cubierto por piel eritematoviolácea, duro elástico, en el brazo derecho. En la mucosa gingival superior mostraba una placa eritematosa, de 6 mm, con características similares (foto 2). En el laboratorio presentaba anemia, leucocitosis con blastos del 80%, plaquetopenia y LDH elevada. En el estudio histopatológico de piel se observó infiltración de células atípicas con patrón perivascular y perianexial en la dermis reticular y la hipodermis (foto 3). La inmunohistoquímica (IHQ) en piel demostró mieloperoxidasa (+), CD34 (+). En la biopsia de médula ósea se constató infiltración blástica mieloide y el estudio citogenético de médula ósea arrojó 46 XY. Con el diagnóstico de leucemia cutis se decidió suspender el trasplante de médula ósea y se inició tratamiento con citarabina e idarrubicina, con remisión parcial de la enfermedad. El paciente falleció luego de 3 meses.

Caso clínico 2

Paciente de 66 años de sexo masculino, con hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica y leucemia mieloide crónica (LMC) en tratamiento con decitabina e hidroxiurea. Se internó por braquialgia resistente a la analgesia vía oral. Al examen físico se observaron pápulas, placas y nódulos eritematovioláceas ovalados, de 0,4 a 3 cm de diámetro, indurados, de límites netos, asintomáticos, de distribución generalizada, que respetaban las palmas, las plantas y la cara, de 15 días de evolución (foto 4). En los exámenes complementarios presentaba monocitosis con células displásicas,

plaquetopenia e hiperglucemia. En el estudio histopatológico de piel se observó infiltración por células atípicas con patrón perivascular y perianexial de dermis papilar profunda, reticular e hipodermis. La IHQ en piel demostró CD34 (-) y CD68 (+). La biopsia de médula ósea fue compatible con un síndrome mieloproliferativo-mielodisplásico con Bcr-Abl negativo. Debido a la evolución desfavorable de la enfermedad de base se rotó el tratamiento a citarabina e idarubicina, logrando mejoría parcial del dolor e involución completa de las lesiones cutáneas. Dos meses después, se observó recaída de la enfermedad en piel y médula ósea. El paciente falleció al mes.

Caso clínico 3

Paciente de 38 años de sexo masculino, con linfoma no Hodgkin CD3+ y leucemia mieloide crónica en tratamiento con imatinib y 6 metil-mercaptopurina, en plan de trasplante de médula ósea. Se internó por parálisis facial periférica y cefalea de 1 mes de evolución. Al examen físico presentaba pápulas, placas y nódulos eritematosos, redondeados, de 0,4 a 1 cm de diámetro, de límites difusos, asintomáticos, localizados en tórax anterior y miembros inferiores, de 5 días de evolución. En el laboratorio se observó anemia, leucopenia leve con fórmula conservada y plaquetopenia. El estudio de líquido cefalorraquídeo arrojó una hiperproteíorraquia y presencia de blastos. El estudio histopatológico de piel demostró una infiltración dérmica a predominio perivascular y perianexial por células grandes con núcleos bizarros (foto 5). La IHQ de la piel indicó CD3 (+), TdT (+) (foto 6). La biopsia de médula ósea fue compatible con leucemia linfoblástica de células precursoras T del adulto, con estudio citogenético de médula ósea: 46 XY con t(9;22). Inició tratamiento con citarabina, dexametasona y metotrexate intratecal. Evolucionó en forma favorable con remisión de la enfermedad y de la parálisis periférica e involución de las lesiones en piel. Luego de varias interurrencias infecciosas, el paciente falleció un año después.

Discusión

Las lesiones cutáneas asociadas a las leucemias se clasifican en dos grupos: 1) lesiones inespecíficas o leucemides, que son secundarias a la disfunción medular, a las dermatosis paraneoplásicas y a las toxidermias;^{2,5} 2) lesiones específicas o leucemia cutis (LC), que corresponde a la infiltración de la piel por células leucémicas.³ La LC se observa del 2 al 10% de todas las leucemias, con más frecuencia en la LMA (10 a 15%), sobre todo en las formas monocítica (M5) y mielomonocítica (M4).^{7,8,9} Esto se debe a que el monocito tiene una afinidad especial por la piel.^{6,10} En la LMC la prevalencia de infiltración cutánea es cercana al 5% y en la leucemia linfocítica crónica (LLC) es del 1%,



Foto 4: Pápulas, placas y nódulos eritematosos de consistencia duroelástica en dorso.

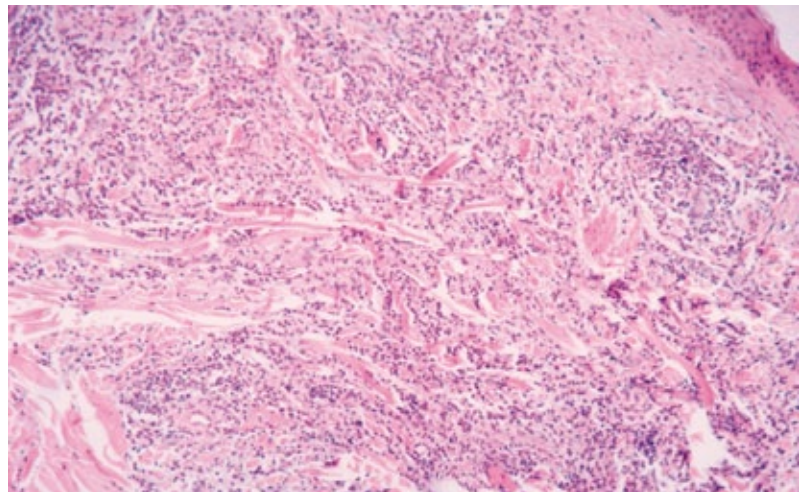


Foto 5: Infiltrado celular en dermis media y profunda, con dermis papilar conservada.

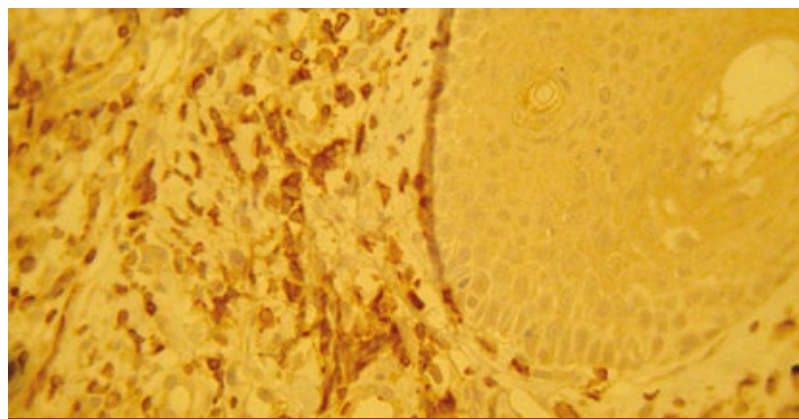


Foto 6: Células positivas para CD3 que infiltran la zona perianexial.

TABLA I. Clasificación de las leucemias.¹⁸

| Tipo de leucemias | Células precursoras |
|---|----------------------------|
| Leucemia mieloide aguda | |
| M0 Leucemia mieloide aguda mínimamente diferenciada | Granulocítica |
| M1 Leucemia mieloide aguda sin maduración | Granulocítica |
| M2 Leucemia mieloide aguda con maduración | Granulocítica |
| M3 Leucemia promielocítica aguda | Granulocítica |
| M4 Leucemia mielomonocítica aguda | Granulocítica y monocítica |
| M5 Leucemia monocítica aguda | Monocítica |
| M6 Eritroleucemia aguda | Eritroide y granulocítica |
| M7 Leucemia megacarioblástica aguda | Megacariocítica |
| Leucemia linfoblástica aguda | |
| L1 Leucemia linfoblástica precursora aguda de células B | Estirpe B |
| L2 Leucemia linfoblástica precursora aguda de células T | Estirpe T |
| L3 Leucemia linfoblástica aguda de células B | Estirpe B |
| Leucemia mieloide crónica | |
| Ph positiva (convencional) | Granulocitos |
| Ph negativa | Granulocitos |
| Leucemia linfocítica crónica | |
| Leucemia linfática crónica | Estirpe B |
| Leucemia prolinfocítica T o B | Estirpe T o B |
| Tricoleucemia | Estirpe B |
| Linfomas leucemizados | Estirpe B |
| Leucemia de células plasmáticas | Estirpe B |
| Leucemia de linfocitos grandes granulares | Estirpe T |
| Leucemia/linfoma T del adulto (HTLV-1) | Estirpe T |
| Linfoma cutáneo de células leucemizado | Estirpe T |
| Síndrome de linfocitos grandes granulares | Células NK |

TABLA II. Diagnóstico inmunohistoquímico de leucemia cutis.

| Marcador | MIELOIDE | | LINFOIDE | | | | |
|----------|---------------|--------------|----------|-------|------|------|----|
| | Granulocítico | Monoblástico | LLA B | LLA T | LLTA | LPLT | LB |
| MPO | + | -/+ | -/+ | -/+ | - | - | - |
| Lisozima | + | + | - | - | - | - | - |
| TdT | -/+ | - | + | + | - | - | - |
| CD3 | - | - | - | + | + | + | - |
| CD4 | - | - | - | + | + | + | - |
| CD5 | - | - | - | - | - | - | + |
| CD8 | - | - | - | + | - | -/+ | - |
| CD10 | - | - | + | - | - | - | - |
| CD19 | - | - | - | - | - | - | + |
| CD20 | - | - | - | - | - | - | + |
| CD23 | - | - | - | - | - | - | + |
| CD25 | - | - | - | - | + | -/+ | - |
| CD34 | + | - | - | - | - | - | - |
| CD45 RO | - | - | - | - | -/+ | + | - |
| CD45 RA | - | - | - | - | -/+ | - | - |
| CD56 | -/+ | + | - | - | - | - | - |
| CD68 | - | + | - | - | - | - | - |
| CD79a | - | - | + | - | - | - | - |
| CD117 | + | -/+ | - | - | - | -/+ | - |
| TLC-1 | - | - | - | - | - | + | - |
| PAX5 | - | - | + | - | - | - | - |

sobre todo por linfocitos T.^{7,10,11} En la tabla I se describen las diferentes clases de leucemias. Del total de pacientes con LC, el 55% desarrolla enfermedad cutánea dentro del año de diagnosticada la enfermedad hematológica, en el 38% ambas manifestaciones son simultáneas, y sólo en el 7% se presenta la infiltración cutánea en ausencia de compromiso de médula ósea o sangre periférica.^{6,7,10} En este último caso, la LC se denomina leucemia cutis aleucémica y es frecuente que dentro de los primeros 7 meses del diagnóstico se presente la enfermedad hematológica.^{8,10} El mecanismo patogénico es desconocido, por lo que se propone la existencia de clones de células tumorales con afinidad por la piel, que migrarían hacia la dermis.⁸ Además, la acumulación de células malignas en la piel se debería a una proliferación local más que a una constante migración vascular.⁴ Las manifestaciones dermatológicas son variables y aparecen en el curso de dos a tres semanas. Típicamente comprenden pápulas, nódulos (60%) o placas infiltradas (26%), únicos o múltiples; eritematosos, purpúricos o pardos.^{1,6,7,10,12} Suelen ser asintomáticos y en ocasiones pruriginosos o dolorosos. Los sitios más afectados son los miembros inferiores, seguidos por los miembros superiores, el tronco, el cuero cabelludo y la cara.^{6,7,10} Algunos artículos describen formas de LC con tendencia a infiltrar cicatrices, quemaduras, sitios de venopunción y áreas previamente afectadas por herpes simple, herpes zoster o leishmaniasis.^{6,8} Existen formas inusuales de presentación que simulan cuadros como la dermatosis acantolítica transitoria¹³, ulceraciones genitales, lesiones eccematosas, lesiones ampollares, afectación conjuntival aislada, paroniquia crónica y nódulo de la hermana Mary Joseph.^{14,15} El 90% de los pacientes que presentan LC tiene compromiso extramedular, y de ellos el 40% tiene afectación meníngea,¹⁶ como en el caso del paciente número 3. Es interesante destacar que ciertos hallazgos clínicos orientan hacia determinados tipos de leucemias, como en el caso de la hiperplasia de la mucosa gingival con infiltración leucémica, que es un hallazgo común en adultos con LMA M4 y M5.^{7,17} En el laboratorio se observan leucocitosis con blastos circulantes en sangre periférica en dos tercios de los casos. Sin embargo, la frecuencia del compromiso cutáneo no tiene relación directa con el número de blastos.⁴ El hallazgo de hiperfosfatemia, hipocalcemia y aumento del ácido úrico reflejan estados de lisis tumoral.¹⁶ Los diagnósticos diferenciales son múltiples, por lo que en todos los casos, es necesaria la biopsia de piel para confirmar el diagnóstico de leucemia cutis.¹² El estudio histológico evidencia la infiltración de la dermis y la hipodermis por células blásticas con predominio perivascular y perianexial. En la leucemia mieloide la epidermis está respetada y por debajo se aprecia una zona de la dermis papilar sin infiltración tumoral denominada zona de Grenz.^{6,7,10} Sin embargo, en las leucemias linfoides se observan infiltrados difusos y las células leucémicas presentan epi-

dermotropismo.⁷ En todos los tipos de leucemia las paredes de los vasos pueden presentar invasión tumoral y necrosis fibrinoide, fenómeno conocido como vasculitis leucémica. La tipificación de la leucemia se realiza por medio de estudios morfológicos, de inmunohistoquímica y de citometría de médula ósea y de sangre periférica.¹⁰ Otro método útil para caracterizar a las células neoplásicas es el empleo de paneles de anticuerpos monoclonales, como se observa en la tabla II.⁷ El tratamiento sistémico con quimioterapia es adecuado para lograr remisión de la enfermedad en médula ósea, pero no a nivel cutáneo. La radioterapia con baño de electrones sólo es útil para controlar la expresión en piel de la leucemia, que de no ser tratada puede actuar como reservorio de la enfermedad. Por esta razón, se deberían utilizar ambas terapéuticas en forma conjunta.^{1,17} La administración de antraciclinas luego de la radioterapia con baño de electrones puede generar una toxicidad cutánea letal, por lo que se recomienda espaciar ambos tratamientos al menos por 7 días o bien utilizar citarabina en reemplazo de las antraciclinas.¹⁵ Debido a que la incidencia de afectación del SNC se encuentra incrementada (40%) cuando existe LC, es necesario realizar quimioterapia intratecal para asegurar la remisión completa de la enfermedad.⁶

Comentario final

La leucemia cutis es una entidad poco frecuente que se presenta en el curso de una enfermedad hematológica conocida, y en ocasiones es la manifestación inicial de la misma o un marcador de recidiva. En todos los casos, el diagnóstico clínico de las lesiones cutáneas, la confirmación histológica y la IHQ adquieren un rol protagónico, ya que son esenciales para la detección de una neoplasia oculta o para trazar un plan de estudios adecuado. Se aconseja el examen del líquido cefalorraquídeo, dado que la afectación meníngea se observa hasta en el 40% de los pacientes con compromiso cutáneo. El tratamiento sistémico con quimioterapia logra la remisión de la enfermedad en médula ósea, pero debe utilizarse en conjunto con la radioterapia con baño de electrones para controlar la infiltración cutánea por células leucémicas.^{10,17} Asimismo, debido a la incidencia elevada de afectación del SNC, también es necesario realizar quimioterapia intratecal para asegurar la remisión completa de la enfermedad.⁶

Bibliografía

1. Rashid B.A. Bahar Houshmand E. Hematologic Diseases. Wolf K., Goldsmith L.A. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine (1373-1385)*, New York, McGraw Hill, 2008.
2. González P., Stengel F., Boseleh A., Riveros D. Lesiones angioides diseminadas, *Arch. Argent. Dermat.*, 2004, 54:29-31.
3. Vishalakshi V., Torsekar R.G., Shinde S. Aleukemic leukemia cutis, *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, 2007, 73:109-111.
4. Sevinsky L.D. Leucemia Cutis, *Arch. Argent. Dermat.*, 1992, 42:247-266.
5. Rodríguez García H., Juárez Navarrete L. Leucemia cutánea. Comunicación de un caso y revisión de la literatura, *Dermatología Rev. Mex.*, 2007, 51:20-24.
6. Franco C., Arias M., Buonsante M.E., Abeldaño A. et al. Leucemia cutis en leucemia mieloide aguda, *Dermatol. Argent.*, 2008, 14:225-227.
7. Blázquez Sánchez N., Fernández Canedo M.I., Cardeñoso Álvarez E. Leucemia cutánea, *Piel*, 2002, 17:310-315.
8. Blázquez Sánchez N., Fernández Canedo M.I., Cardeñoso Álvarez E., Morán M, et al. Leucemia cutánea aleucémica. Presentación de un caso, *Actas Dermosifiliogr.*, 2002, 93:451-456.
9. Markowski T.R., Bilu Martin D., Kao G.F., Lutz L. et al. Leukemia Cutis: A Presenting Sign in Acute Promyelocytic Leukemia, *Arch. Dermatol.*, 2007, 143:1220-1221.
10. Miranda M.P., Olivares L., Rodríguez Tolosa M., Anaya J. et al. Leucemia cutis. Presentación de un caso y revisión de la literatura, *Dermatol. Argent.*, 2006, 12:272-275.
11. López Pestaña A. Infiltración cutánea por una leucemia prolinfocítica T simulando una púrpura diseminada, *Actas Dermosifiliogr.*, 1999, 90:443-446.
12. Hee-Joon Y., Yun-Suck K., Hong-Yoon Y., Sang-Jin K. et al. A Case of Leukemia Cutis, *J. Korean Med. Sci.*, 1998, 13:689-692.
13. Sakalosky P.E., Fenske N., Morgan M.B. A Case of Acantholytic Dermatitis and Leukemia Cutis: Cause or Effect?, *Am. J. Dermatopathol.*, 2002, 24:257-259.
14. Vergara Sánchez A., Rodríguez Peralto J.L. Leucemia mieloblástica aguda con displasia trilineal e infiltración cutánea, *Piel*, 2005, 20:362-365.
15. Baer M.R., Barcos M., Farrell H., Raza A. et al. Acute Myelogenous Leukemia With Leukemia Cutis. Eighteen Cases Seen Between 1969 and 1986, *Cancer*, 1989, 63:2192-2200.
16. Jeong Hee Cho Vega, Jeffrey Madeiros L., Prieto V.G., Vega F. Leukemia Cutis, *Am. J. Clin. Pathol.*, 2008, 129:130-142.
17. Palencia Pérez S.I., Rodríguez Peralto J.L., Guerra Tapia A., Iglesias Diez L. Leucemia cutánea en un paciente con leucemia mieloide aguda M2, *Actas Dermosifiliogr.*, 2002, 93:457-460.
18. Ribera Santasusana J.M., Ortega Aramburu J., Sierra Gil J., Sanz Alonso M.A. et al. Leucemias agudas en Farreras P., Rozman C. *Medicina Interna*, 13ª edición, Editorial Mosby-Doyma, Barcelona, 1995, 1693-1706.