

UN CASO DE LEUCEMIA CUTÁNEA

Dra. Judith Pineda Palma^a, Dra. Selma Vásquez Letrán^b

^a Doctora Hematóloga, unidad de Hemato-Oncología Hospital Roosevelt

^b Estudiante Externa, Electivo Unidad Hemato-Oncología Hospital Roosevelt

RESUMEN

Leucemia cutánea es una manifestación extramedular de Leucemia. La frecuencia y edad de distribución depende del subtipo de leucemia¹. Usualmente se presenta después que la enfermedad sistémica se ha manifestado y sugiere recaída o resistencia al tratamiento^{11,12}.

Los hallazgos clínicos y morfológicos tienen una amplia variedad de manifestaciones y se pueden presentar en lesiones nodulares y placas. Raras manifestaciones incluyen máculas eritomasas, ampollas y úlceras que pueden ocurrir solas o en combinación. A partir de una manifestación solitaria o en grupo, la leucemia cutis puede presentarse con rash eritematoso en un patrón clínicamente polimórfico. Consecuentemente, la leucemia cutánea debe distinguirse de diferentes diagnósticos diferenciales como por ejemplo: metástasis cutáneas o malignidades viscerales, linfoma, erupciones por fármacos, infecciones virales, sífilis, úlceras de varios orígenes. En la mucosa oral, hiperplasia gingival es el principal diagnóstico diferencial.¹

El conocimiento de la morfología clínica es de tremenda importancia en casos en donde la Leucemia no fuera conocida.¹

Se presenta el caso poco frecuente de una paciente con diagnóstico de leucemia mieloide aguda que desarrolla una leucemia cutánea durante su seguimiento en Consulta Externa.

INTRODUCCIÓN

La leucemia es una neoplasia maligna del sistema hematopoyético que tiene manifestaciones extramedulares en algunos órganos del cuerpo, como la piel. En el 25-40% de los pacientes con linfomas y leucemias se presentan manifestaciones cutáneas que se clasifican en específicas o inespecíficas².

Las manifestaciones cutáneas inespecíficas, también denominadas leucemides, son observadas con mayor frecuencia y son un resultado anormal de la hematopoyesis o como expresión de desórdenes paraneoplásicos cutáneos. Los signos inespecíficos más comúnmente observados son púrpura, petequias y equimosis, prurito generalizado, eritrodermia exfoliativa, herpes zóster, úlceras crónicas secundarias a herpes simple, pioderma gangrenoso, eritema multiforme, urticaria, hiperpigmentación, micosis cutáneas y erupciones morbiliformes no específicas,²

Las manifestaciones cutáneas específicas, conocidas como Leucemia Cutis (LC) incluyen todas las lesiones caracterizadas por el infiltrado de células leucémicas, independientemente de su morfología clínica, y pueden corresponder a pápulas, nódulos y placas discretas, de consistencia firme, purpúreas o de color rojizo-marrón o de aspecto hemorrágico. Las placas leucémicas pueden causar engrosamiento de piel cabelluda, cejas y mejillas produciendo la típica facies leonina².

El infiltrado cutáneo por leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) es poco frecuente y se considera como signo de progresión de la enfermedad o de transformación a forma aguda².

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.³

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%.³

PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente de 21 años de edad procedente de Escuintla, quien se presenta a la emergencia del Hospital Roosevelt con historia de fiebre de 8 meses de evolución, el paciente refiere a la historia clínica que nota la aparición de masas en cuello de más o menos 1 cm, le resta importancia e inicia con fiebre no cuantificada por termómetro, consulta con médico particular quien indica que tiene Infección de garganta y deja acetaminofén y otro tratamiento el cual no recuerda; posterior a eso inicia con crecimiento de masas en cuello e ingles bilaterales que aumentan de tamaño por lo que se presenta al Hospital Roosevelt.

Paciente no refiere antecedentes de importancia, combe negativo, ingresa con PA 120/70 FC 80x FR 16x T° 37, al examen físico, regular estado general, nódulos en mejías de color grisáceo bilateral, adenopatías cervicales, occipitales, palpables de distinto tamaño, así como adenopatías inguinales bilaterales de tamaños variables y dolorosas. Los laboratorios al ingreso son de Gb 146,000 cels/mm con predominio de 60% segmentados 10% cayados 30% blastos, neutrofilos totales en 88.29mm³, Hb en 7.60gr/dl, 62,000 plaquetas, 48.30 gr/dl de glucosa, ácido úrico 7.8 mg/dl, fósforo 5.66 mg/dl, albumina 5.37 g/dl y una LDH en 1636 U/l.

Se realiza una aspirado de médula ósea y se le comienza tratamiento de inducción 7 + 3 y egresa para seguimiento en Consulta Externa, pero no se presenta.

Cuando se presenta a consulta en agosto 2016, presenta Gb en 24.57 K/ul, Neutrofilos totales 12.16 mm³, Hb 7 gr/dl y plaquetas en 132,000, al examen físico adenopatías cervical e inguinal bilateral, tiene lesión en ambas mejillas, equimóticas, no se palpa bazo pero USG reporta esplenomegalia, se deja tratamiento con hidroxiurea 1gr al día y se re realiza JAK2 y

cromosoma filadelfia + (9:22) para evaluar progresión desde neoplasia mieloproliferativa crónica, se repite AMO con inmunofenotipo.

Paciente regresa a consulta dos meses después y se tiene el resultado de LMA M2 los laboratorios son de Gb 4.86 K/ul, Neutrofilos totales 2.69 mm³, Hb 12.7 gr/dl y plaquetas en 704,000; muestra disminución en adenopatías y lesiones en piel, tiene dolor suprapúbico y cambios urinarios. Se le ingresa para tratamiento de 2ª inducción de 5+2. Al mes comienza dosis intermedias de Ara C.

Enero 2017 paciente muestra recaída y respuesta parcial a protocolo de rescate EMA 86 por lo que se pasa a paliación con CHOAP cada 3 meses y metrotexate/mercaptapurina orales intercalados con hidroxiurea oral.

Paciente se presenta dos meses después a Consulta Externa con lesiones nodulares, grisáceas, confluentes que generan prurito y dolor en rostro, torax, abdomen (fig. 1 y 2) y miembros superiores.



Figura 01



Figura 02

Luego de realizar la biopsia pertinente se le da diagnóstico de LEUCEMIA CUTÁNEA. Se ingresa para tratamiento con EMA 86 y las lesiones nodulares disminuyen como se muestra en las imágenes. (figs. 3 y 4).



Figura 03



Figura 04

DISCUSIÓN

La leucemia cutánea ocurre en el 2 al 10% de todas las leucemias. Es más frecuente en 2 subtipos de leucemia mieloide aguda, la leucemia monocítica (M5, 25-31% de los casos) y la mielomonocítica (M4, 10-20%). La frecuencia es mayor en las formas monocíticas agudas debido a que el monocito posee una especial afinidad por la piel, infiltrándola en un 18-31% de los casos.⁴

Se considera que representa un estadio avanzado de la enfermedad, que determina una sobrevida pobre. En pacientes con síndrome mielodisplásico, la aparición de células blásticas en piel es más rara.⁴

La presentación clínica es muy variable, desde lesiones máculo-papulosas hasta nódulos y tumores. La forma más frecuente son las pápulas y nódulos (60%), seguidos por las placas infiltradas (26%). En general son múltiples y de coloración eritemato-purpúrica o marrón. Los sitios más afectados son las piernas, dorso, brazos, pecho, cuero cabelludo y cara.⁴

De acuerdo al tipo y distribución pueden simular distintas afecciones dermatológicas como: Pápulas y nódulos solitarios que semejan a metástasis cutáneas de otras neoplasias, por ejemplo el cáncer de mama⁶.

Eritema circunscrito en la cara que puede simular dermatitis seborreica, lupus eritematoso sistémico (LES)⁷.

Las lesiones más frecuentes son pápulas pequeñas (2 a 5mm), nódulos o placas. Las lesiones de la leucemia de la piel suelen ser un poco más rosadas, violáceas u oscuras que la piel normal, siempre palpables, induradas y firmes.¹³

Circunscrita o diseminada; por lo general, en el tronco, las extremidades y la cara, pero puede aparecer en cualquier parte, puede ser hemorrágica cuando acompaña a la trombocitopenia. Raras veces se detecta eritrodermia. Surge infiltración gingival leucémica con la leucemia monocítica aguda.

Los trastornos inflamatorios que se presentan en pacientes con leucemia se modifican con la participación de las células leucémicas en el infiltrado, lo cual origina cuadros clínicos inusuales de tales trastornos, por ejemplo, psoriasis con hemorragia o erosiones y ulceraciones.

Las enfermedades inflamatorias de la piel que acompañan a la leucemia son síndrome de Sweet, piodermia gangrenosa bullosa, urticaria y vasculitis necrosante.¹³

Es importante realizar estudios de inmunohistoquímica para establecer la estirpe del infiltrado leucémico (cuadro 1). Las células leucémicas contienen múltiples enzimas que pueden identificarse mediante tinciones especiales.

Cuadro 1. Marcadores mas usados en la leucemia cutanea

Marcador	Especificidad
CD45 (Antígeno Leuc comun)	Linfocitos T,B y monocitos
CD45RO	Linfocitos, monocitos y granulocitos
CD3	Linfocitos T
CD4	Linfocitos T-helper y macrofagos
CD20	Linfocitos B
MB1	Linfocitos B
CD43	Linfocitos T granulocitos, monocitos
CD68	Monocitos
Cloracetato esterasa	Granulocitos bien diferenciados
Lizosima	Granulocitos y monocitos

Si bien los mecanismos patogénicos de esta enfermedad son desconocidos, está ampliamente aceptado su pronóstico grave. En la mayoría de los casos publicados se describe la expresión completa del proceso hematológico (con mayor frecuencia leucemias agudas monocíticas o granulocíticas) en los 10 a 14 meses posteriores al inicio del cuadro cutáneo, así como una supervivencia media de unos 22 meses⁹.

Uno de los fenómenos moleculares que explicaría la invasión de las células leucémicas a la piel es el siguiente: las células T de memoria presentan en su superficie el antígeno (S) cutáneo del linfocito (CLA) con un receptor específico de quimioquina (CCR4), los cuales se unen a las selectinas de las vénulas postcapilares de

la dermis iniciando la migración y anclaje de las células leucémicas.

Esta unión a receptores específicos junto con selectinas, moléculas de adhesión (ICAM 1), quimioquinas y el antígeno asociado a linfocito funcionante 1 (TARC), permitirían la migración y anclaje de las células leucémicas en la dermis¹⁰. El mecanismo del secuestro de los linfocitos B en la piel no está definido¹⁰.

La leucemia de piel es una infiltración circunscrita o diseminada por células leucémicas. Suele ser un signo de diseminación de una enfermedad sistémica o recurrencia de una leucemia, lo cual depende del tipo de leucemia, tanto aguda como crónica, incluida la fase leucémica del linfoma no Hodgkin y la leucemia de células pilosas.¹³

El diagnóstico se establece por las manifestaciones clínicas y se confirma mediante biopsia de piel, determinación de inmunofenotipo y estudios de reordenamiento de receptor de linfocitos B o T. pruebas hematológicas con análisis completo del aspirado de médula ósea y frotis de sangre periférica.

El pronóstico para la leucemia de la piel se asocia de manera directa con el pronóstico de la enfermedad sistémica.¹³

El tratamiento suele dirigirse a la propia leucemia. Sin embargo, la quimioterapia sistémica suficiente para la remisión de la médula ósea quizá no elimine de manera eficaz las lesiones de la piel. Como consecuencia, tal vez se necesite una combinación de quimioterapia sistémica y tratamiento local con haz de electrones o PUVA para las lesiones de leucemia de la piel resistentes a la quimioterapia antineoplásica.¹³

En nuestro caso, las lesiones cutáneas remitieron gradualmente con Mitoxantrone, medicamento que es parte del protocolo de rescate. Pero debido a la falta de apego del paciente por seguir con el tratamiento y presentarse solamente cuando el estado de salud ha decaído bastante, el paciente se retira cuando siente una pequeña mejoría.

En primer lugar, el tratamiento más adecuado en nuestro caso EMA 86 (protocolo de rescate) se dirige especialmente a disminuir las cifras de blastos en sangre periférica. Dado que el proceso hematológico si presentó mejoría, el paciente actualmente se encuentra en remisión morfológica completa medular, ya que es el único que disminuye las lesiones cutáneas. Debido al deterioro en la calidad de vida que implica la quimioterapia, el paciente optó al ver una mejoría en la piel de retirarse del hospital, a pesar de los esfuerzos de parte del departamento de Hemato-Oncología con asistencia psicológica que lo mejor para él es permanecer en el hospital. Cabe mencionar que este paciente es candidato idóneo para trasplante de progenitores hematopoyéticos, los progenitores hematopoyéticos (células madre) regeneran el tejido hematopoyético al originar leucocitos, glóbulos rojos y plaquetas.

El trasplante de progenitores hematopoyéticos es una terapia contra neoplasias o alteración de la función de la médula ósea. Las células progenitoras hemopoyéticas se obtienen de la médula ósea.

Actualmente, se extraen de la sangre y del cordón umbilical y la placenta. En Guatemala no se cuenta con este tipo de tratamiento.

En conclusión, hemos presentado un caso de leucemia cutánea en el que las alteraciones incipientes en médula ósea nos sugieren la asociación con un síndrome mielodisplásico. El interés del cuadro radica no sólo en la baja frecuencia de casos vistos sobre leucemia cutánea en el Hospital Roosevelt, sino en la sorprendente manifestación clínica dermatológica.

BIBLIOGRAFIA

1. Wagner, G., Fenchel, K., Back, W., Schulz, A., & Sachse, M. M. (2012). Leukemia cutis—epidemiology, clinical presentation, and differential diagnoses. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 10(1), 27-36.
2. Saldívar Alarcón Francisco Javier, Burgo Fernández José Luis del. Leucemia Cutis. *Rev Clin Med Fam* [Internet]. 2012 Oct [citado 2017 Mar 20]; 5(3): 206-208. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2012000300010&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-695X2012000300010>

org/10.4321/S1699-695X2012000300010

3. Reizner, A. R., García Simón, M., Amicarelli, Y. B., Casas, J. G., & Petrina, D. (2013). Leucemia cutis aleucémica. *Arch. Argent. Dermatol*, 63, 7-12.
4. Franco, C., Arias, M., Buonsante, M. E., Abeldaño, A., Kien, M. C., & Pellerano, G. (2008). Leucemia cutis en leucemia mieloide aguda. *Dermatol Argent*, 14(3), 225-227.
5. *Dermatología Rev Mex Volumen 51, Núm. 1, enero-febrero, 2007*
6. Seiter, K. 2012 Acute myelogenous leukemia (en línea). Medscape. Disponible <http://emedicine.medscape.com/article/197802-clinical-consulta> 22 de marzo de 2012.
7. Misri, R.; Khopkar, U.; Kharkar, V.; Mahajan, S.: Different faces of leukemia cutis presenting as purpura fulminans and lupus like butterfly rash. *Indian J Dermatol. Venereol Leprol* 2010; 76: 710-712.
8. Wagner, G.; Fenchel, K.; Back, W.; Schulz, A.; Sachse, M.M.: Leu- Leukemia cutis epidemiology, clinical presentation, and differential diagnoses. *JDDG* 2012 ; 10: 27–36
9. Blázquez Sánchez N., Fernández Canedo M.I., Cardeñoso Álvarez E. Leucemia cutánea, *Piel*, 2002, 17:310-315.
10. Cho Vega, J.H.; Medeiros, L.J. ; Prieto, V.G.: Vega, F.: Leukemia cutis. *Am J Clin Pathol* 2008; 129:130-142.
11. 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.
12. Páez, E.; Oliver, M.; Sayegh, R.; Cedeño, E.; Castellón, R.; Planas, G.; Rondón, A.; Rodríguez M.; A.: Leucemia cutis. Reporte de un caso. *Dermatol VenezOI*1993; 31: 120-123.
13. Fitzpatrick, Atlas de dermatología clínica, 7ª. Edición