

doi.org/10.24245/rev_hematol.v24i4.9074

Leucemia cutis en el contexto de leucemia mieloide aguda

Leukemia cutis in the context of acute myeloid leukemia.

Mary Jose Santiago Benítez,¹ Alejandro Ramírez Muñoz,² Marcela Deffis Court³

Resumen

ANTECEDENTES: La leucemia cutis es la infiltración cutánea de leucocitos neoplásicos (mieloide o linfoide) con proliferación local; es un fenómeno inusual. Existen pocos reportes en México, la frecuencia según la bibliografía mundial es del 2.1 al 30%.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 61 años con una dermatosis con petequias y pápulas de inicio en la región facial, posterior generalización y afección a las mucosas. Se tomó biopsia de piel del muslo izquierdo con reporte de infiltrado celular en la dermis superficial y media, compuesto por linfocitos y un 5% de blastos que expresaban CD34, CD117, mieloperoxidasa (MPO) y CD38. Los hallazgos fueron consistentes con infiltrado por células de leucemia mielomonocítica aguda. Las pruebas adicionales con la biometría hemática, frotis de sangre periférica, aspirado de médula ósea, inmunofenotipo y biopsia de médula ósea confirmaron el diagnóstico de leucemia mielomonocítica aguda. Recibió quimioterapia de inducción con 7 + 3 (doxorubicina y citarabina), así como quimioterapia intratecal con metotrexato, citarabina y dexametasona y 3 esquemas de consolidación con DAAC; actualmente se encuentra en remisión completa y con perfecto estado de salud.

CONCLUSIONES: La biopsia de piel es el método de elección para el diagnóstico, junto con las técnicas de inmunohistoquímica y genética. La aparición de estas lesiones dermatológicas pueden preceder al diagnóstico de leucemia meses o años e influir en el diagnóstico y tratamiento oportunos, de ahí la particular importancia del reconocimiento clínico y la derivación temprana.

PALABRAS CLAVE: Neoplasia maligna hematológica; leucemia; leucemia mielomonocítica aguda.

Abstract

BACKGROUND: Leukemia cutis is the cutaneous infiltration of neoplastic leukocytes (myeloid or lymphoid) with local flourishing; it is an unusual phenomenon. There are few reports in Mexico, the frequency in the world literature ranges from 2.1 to 30%.

CLINICAL CASE: A 61-year-old female patient with a dermatosis with petechiae and papules beginning in the facial region, later generalization, and involvement of the mucous membranes. A skin biopsy of the left thigh was taken with a report of cellular infiltrate in the superficial and mid dermis, composed of lymphocytes and 5% of blasts that expressed CD34, CD117, myeloperoxidase (MPO) and CD38. The findings were consistent with infiltrate by cells of acute myelomonocytic leukemia. Additional tests with complete blood count, peripheral blood smear, and bone marrow biopsy confirmed the diagnosis of acute myelomonocytic leukemia (AMML). She received chemotherapy with 7 + 3 (doxorubicin and cytarabine), as well as intrathecal chemotherapy with methotrexate, cytarabine and dexamethasone and 3 consolidation regimens of high dose cytarabine (HDAC); patient is in complete remission and otherwise healthy.

CONCLUSIONS: Skin biopsy is the method of choice for diagnosis, along with immunohistochemical and genetic techniques. These dermatological lesions can precede the diagnosis of leukemia by months or years and influence on timely diagnosis and treatment; hence the particular importance of clinical recognition and early referral.

KEYWORDS: Hematologic malignancy; Leukemia; Acute myelomonocytic leukemia.

¹ Residente de segundo año de la especialidad de Medicina Interna.

² Residente de tercer año de la especialidad de Anatomía Patológica.

³ Hematóloga, Departamento de Medicina Interna. Hospital Médica Sur, Ciudad de México, México.

Recibido: julio 2023

Aceptado: septiembre 2023

Correspondencia

Mary Jose Santiago Benítez
mariajosesant96@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Santiago-Benítez MJ, Ramírez-Muñoz A, Deffis-Court M. Leucemia cutis en el contexto de leucemia mieloide aguda. Hematol Mex 2023; 24 (4): 209-213.

ANTECEDENTES

La leucemia se define como una neoplasia maligna de las células hematopoyéticas.¹ La leucemia mieloide aguda engloba un grupo heterogéneo de neoplasias de células hematopoyéticas de linaje mieloide que surgen de la expansión clonal de sus precursores en la médula ósea, lo que interfiere con la diferenciación celular. La edad media al diagnóstico en México es más joven que la observada en países industrializados como Estados Unidos, según un estudio multicéntrico realizado por Demichelis y su grupo en 13 centros de referencia en la Ciudad de México con 525 pacientes, donde la edad media al diagnóstico fue de 47 años (intervalo: 14-95 años), con mayor predominio en el sexo masculino.^{2,3} Se conoce como leucemia cutis a la infiltración cutánea de leucocitos neoplásicos (mieloide o linfoide) en la epidermis, dermis o el tejido subcutáneo con proliferación local.⁴ La frecuencia reportada por la bibliografía es de aproximadamente 2.1 al 30%.^{5,6}

La manifestación clínica de la leucemia cutis es diversa y abarca desde pápulas o nódulos eritematosos únicos o múltiples, púrpura palpable, placas infiltradas, máculas, úlceras, equimosis o vesículas.⁷ Las pápulas y nódulos eritematosos son las manifestaciones clínicas más frecuentes de manifestación.^{1,6,8} Con mayor frecuencia la leucemia cutis afecta a pacientes que ya han sido diagnosticados previamente con leucemia mieloide aguda; la mielomonocítica y la monocítica son las más comúnmente asociadas, aunque las lesiones pueden preceder al diagnóstico en tiempos variables, de ahí la importancia de su reconocimiento oportuno. La variedad conocida como leucemia cutánea es aleucémica, se reporta en un 7%.^{1,9}

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 61 años que en diciembre de 2022 inició con fatiga, astenia, adinamia, molestias abdominales intermitentes, dispepsia,

hiporexia, náuseas y alteración del patrón de evacuación. Se agregaron pápulas y máculas purpúreas que comenzaron en la región facial y se extendieron a todo el cuerpo y las mucosas; además, tenía lesiones hipercrómicas nodulares de 1 cm en las extremidades inferiores (**Figura 1**). En enero, por persistencia de los síntomas, decidió acudir al servicio de urgencias. En su biometría hemática de ingreso destacó anemia normocítica normocrómica (8.7 mg/dL), trombocitopenia severa ($10,000 \times 10^3/\mu\text{L}$), hiperleucocitosis ($141.1 \times 10^3/\mu\text{L}$) a expensas del 70% de monoblastos, hiperuricemia (10.8 mg/dL), alteraciones en las pruebas de función hepática con factor colestásico y elevación de deshidrogenasa láctica: AST 25 U/L, ALT 25 U/L, FA 174 U/L, GGT U/L, 313 U/L, DHL 649 U/L.

En el aspirado de médula ósea, inmunofenotipo, análisis cromosómico y sonda FISH se confirmó el diagnóstico de leucemia mielomonocítica aguda (LMMA) con presencia de CFBF-MYH11 (inv 16). El reporte de la biopsia de piel del muslo izquierdo fue de infiltrado celular en la dermis superficial y media, compuesto por linfocitos y un 5% de blastos que expresaban CD34, CD117, mieloperoxidasa (MPO) y CD38 (**Figuras 2 y 3**); estos hallazgos morfológicos e inmunohistoquímicos fueron compatibles con lo reportado en la médula ósea y sangre periférica.

Se inició tratamiento con quimioterapia con 7 + 3 (doxorubicina y citarabina), así como quimioterapia intratecal con metotrexato, citarabina y dexametasona; la punción lumbar fue negativa para células tumorales. A los 15 días del tratamiento inicial las lesiones nodulares de la leucemia cutis comenzaron a desaparecer por completo. La paciente logró respuesta completa, con enfermedad mínima residual negativa confirmada por PCR negativa a CBF; recibió 3 ciclos de consolidación con dosis altas de citarabina. Al momento de esta publicación la paciente se encuentra viva, bien y sin datos de enfermedad hematológica o dermatológica.

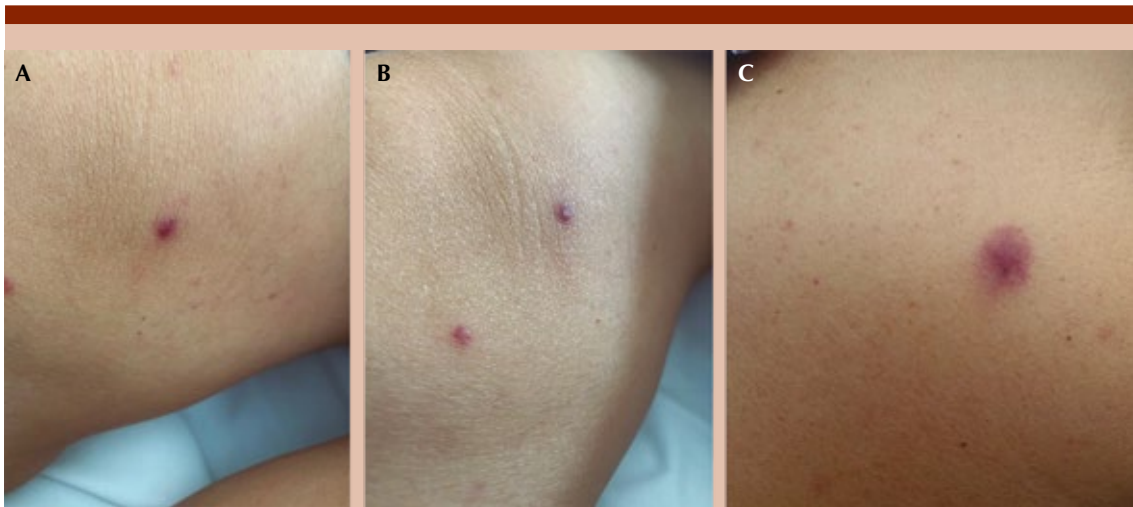


Figura 1. Pápulas de 0.5 a 1.0 cm de diámetro que afectan las extremidades inferiores.

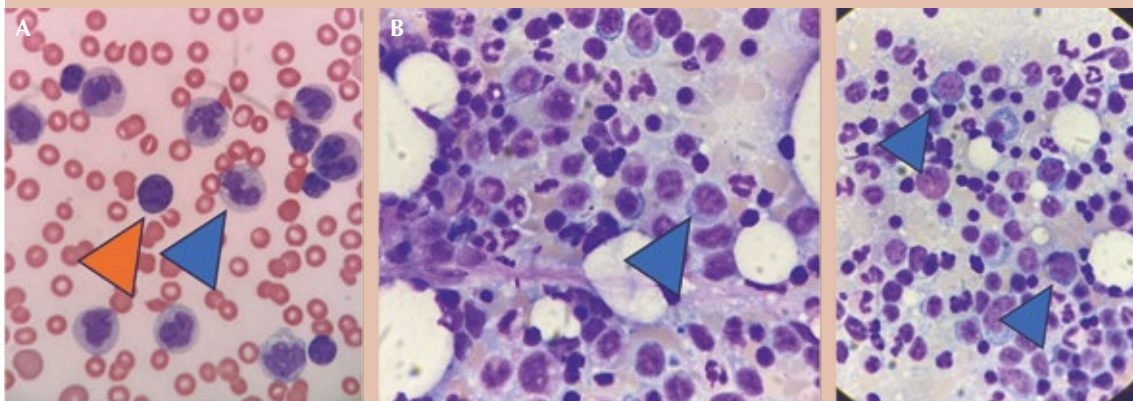


Figura 2. A. Tinción de Wright de frotis de sangre periférica; se describe un 80% de células grandes con citoplasma grisáceo, gran núcleo excéntrico, con cromatina laxa y nucléolos evidentes, algunas con cisuras nucleares evidentes; monoblastos (flecha azul) y un 10% de células más pequeñas. Citoplasma muy escaso y cromatina fina correspondiente a blastos mieloídes (flecha naranja). **B.** Tinción de Wright de médula ósea; se describe con infiltrado del 25% por células grandes, cromatina muy fina y nucléolos prominentes redondeados, con citoplasma reducido, con algunas vacuolas incipientes; compatibles morfológicamente con monoblastos (flecha azul).

DISCUSIÓN

El mecanismo por el cual las células leucémicas migran a la piel sigue siendo un campo en estu-

dio, se reconoce que intervienen varios factores, como la expresión de algunas moléculas de adhesión, citocinas e integrinas y el marcador de superficie celular CD56; algunos puntos a desta-

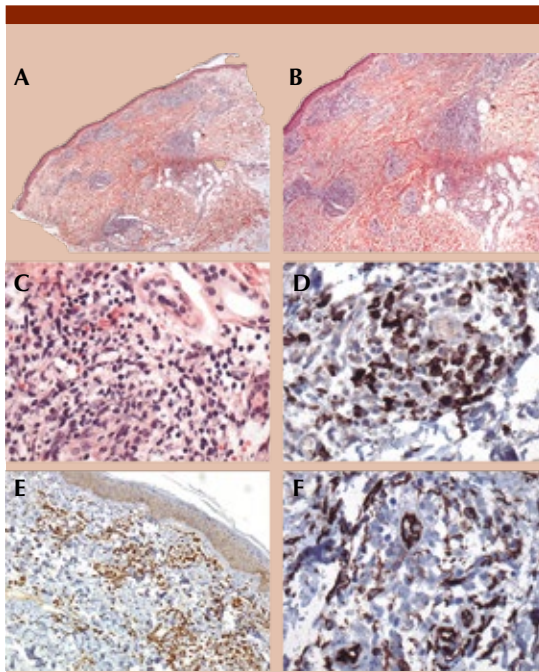


Figura 3. Biopsia de piel infiltrada por leucemia mielomonocítica aguda. **A, B y C.** Hematoxilina y eosina 2x, 4x y 40x: biopsia de piel del muslo izquierdo con dermatitis superficial, media y profunda en patrón liquenoide y nodular, con disposición intersticial, perivascular y perianexial, compuesta por células monótonas, pequeñas y azules. Reacción de inmunohistoquímica contra mieloperoxidasa (MPO), 40x: positividad multifocal granular citoplásmica en células mieloides dérmicas intersticiales, perivasculares y perianexiales. **E.** Reacción de inmunohistoquímica contra CD68, 10x, positividad membranal en infiltrado dérmico monocítico. **F.** Reacción de inmunohistoquímica contra CD34, 40x: positividad membranal en blastos mieloides, con control interno positivo en células endoteliales vasculares.

car son anomalías numéricas en el cromosoma 8 según lo reportado en un estudio por Agis y su grupo con 381 pacientes. En este mismo estudio se observa que no existe diferencia significativa en cuanto a sexo, edad, hemoglobina, recuento de glóbulos blancos, fibrinógeno y plaquetas al diagnóstico en pacientes con y sin leucemia

cutis; sin embargo, un hallazgo significativo fue el valor incrementado de lactato deshidrogenasa (LDH) en pacientes con leucemia cutis.^{9,10,11} Las lesiones cutáneas asociadas con la leucemia se clasifican en específicas e inespecíficas, las primeras se relacionan con la definición de leucemia cutis y las segundas, también denominadas leucémicas “condiciones cutáneas no específicas asociadas con la leucemia”, corresponden a manifestaciones cutáneas sin infiltrado de células neoplásicas, y ocurren más comúnmente que la leucemia cutis, hasta en un 40%.^{5,12}

En algunos reportes, estas lesiones muestran predilección por sitios con inflamación actual o previa.¹³ Es interesante cómo una distribución generalizada de las lesiones puede sugerir una forma aguda de leucemia. La biopsia de piel es el método de elección para el diagnóstico, aunque las técnicas de inmunohistoquímica y genética son fundamentales. En este caso se reportó infiltración celular en la dermis superficial y media, con un 5% de blastos, con marcadores positivos para CD34, CD117, MPO y CD38, así como dermatitis de interfase vacuolar focal y perianexial, superficial y profunda con vasculopatía inflamatoria y reacción por parte de los linfocitos, coincidiendo con lo reportado en la bibliografía.¹⁴

Existen pocos estudios realizados en Latinoamérica del comportamiento clínico de la leucemia cutis. En la cohorte retrospectiva de 27 pacientes con diagnóstico de leucemia cutis en la Ciudad de México de Peña Romero y su grupo se observó una mediana de edad al diagnóstico de 42 años (19-80 años), menor a la edad reportada en nuestro caso. La mayoría de los pacientes (60%) eran hombres, en el 18% las lesiones cutáneas fueron la manifestación clínica inicial. Existe un reporte de 4 casos clínicos en el que las lesiones cutáneas preceden al diagnóstico, sin evidencia sistémica de leucemia; el tiempo de aparición reportado es variable desde 40 días a 2

años antes del diagnóstico en médula ósea.⁴ Los diagnósticos diferenciales incluyen linfoma, malignidad visceral, erupciones medicamentosas, úlceras, sífilis, herpes simple cutáneo y psoriasis vulgar; la biopsia combinada con inmunohistoquímica es clave en el diagnóstico.¹ En cuanto al tratamiento, el objetivo principal es erradicar la enfermedad sistémica con el correspondiente tratamiento oncológico.¹³

El seguimiento interdisciplinario es fundamental, incluso para pacientes en remisión con enfermedad leucémica subyacente para la identificación rápida de recurrencias cutáneas. Consideramos importante la difusión, ya que la baja proporción de casos diagnosticados puede estar relacionada con la pérdida de pacientes con manifestaciones cutáneas al ser derivados de forma tardía al departamento de Dermatología o Hematología, y la falta de toma de biopsias, ya que, debido a la amplia variedad de manifestaciones de lesiones clínicas, no solo debe considerarse el diagnóstico macroscópico, sino también los hallazgos complementarios junto con el estudio histopatológico, en particular en los casos en los que las lesiones cutáneas son el primer signo clínico de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Wagner G, Fenchel K, Back W, Schulz A, Sachse MM. Leukaemia cutis - Epidemiologie, Klinik und Differenzialdiagnosen. *JDDG* 2012; 10 (1): 27-37. doi:10.1111/j.1610-0387.2011.07842.x.
2. Arana-Luna LL, Alvarado-Ibarra M, Silva-Michel LG, Morales-Maravilla A, et al. Consenso de leucemia mieloide aguda en México. *Gac Méd Méx* 2022; 158 (73). doi:10.24875/gmm.m21000597.
3. Demichelis-Gómez R, Zapata-Canto N, Leyto-Cruz F, Terros-Muñoz E, et al. Acute myeloid leukemia in Mexico: The specific challenges of a developing country. Results from a multicenter national registry. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020; 20 (6): e295-e303. doi:10.1016/j.clml.2019.12.015.
4. Jin X, Li F, Li X, et al. Cutaneous presentation preceding acute monocytic leukemia. *Medicine (United States)* 2017; 96 (10). doi:10.1097/MD.0000000000006269.
5. Martínez-Leboráns L, Victoria-Martínez AM, Torregrosa-Calatayud JL, Alegre de Miquel V. Leucemia cutis. Serie de 17 casos y revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliogr* 2016; 107 (9): e65-e69. doi:10.1016/j.ad.2016.02.015
6. Watson KMT, Mufti G, Salisbury JR, du Vivier AWP, Creamer D. Spectrum of clinical presentation, treatment and prognosis in a series of eight patients with leukaemia cutis. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31 (2): 218-221. doi:10.1111/j.1365-2230.2005.02022.x
7. Krooks JA, Weatherall AG. Acute myeloid leukemia. *Cutis* 2018; 102: 266, 271-272.
8. Cho-Vega JH, Medeiros LJ, Prieto VG, Vega F. Leukemia cutis. *Am J Clin Pathol* 2008; 129 (1): 130-142. doi:10.1309/WYACYWF6NGM3WBRT.
9. Patel LM, Maghari A, Schwartz RA, Kapila R, Morgan AJ, Lambert WC. Myeloid leukemia cutis in the setting of myelodysplastic syndrome: a crucial dermatological diagnosis. *Int J Dermatol* 2012; 51 (4): 383-8. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05297.x.
10. Agis H, Weltermann A, Fonatsch C, Hass O, et al. A comparative study on demographic, hematological and cytogenetic findings and prognosis in acute myeloid leukemia with and without leukemia cutis. *Ann Hematol* 2002; 81 (2): 90-95. doi:10.1007/s00277-001-0412-9.
11. Peña-Romero AG, Domínguez-Cherit J, Méndez-Flores S, Nutrición Y, Zubirán S. Leucemia cutis (LC): Características clínicas de 27 pacientes mexicanos y una breve revisión de la literatura. *Gac Méd Méx* 2016; 152 (5).
12. Tziotzios C, Makrygeorgou A. Leukemia cutis. *Cleve Clin J Med* 2011; 78 (4): 226-227. doi:10.3949/ccjm.78a.10127.
13. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood* 2011; 118 (14): 3785-3793. doi:10.1182/blood-2011-04-347229.
14. Klco JM, Welch JS, Nguyen TT, Hurley MY, et al. State of the art in myeloid sarcoma. *Int J Lab Hematol* 2011; 33 (6): 555-565. doi:10.1111/j.1751-553X.2011.01361.x.