



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



E-CASOS CLÍNICOS

Leucemia cutis. Serie de 17 casos y revisión de la literatura



L. Martínez-Leboráns^{a,*}, A.M. Victoria-Martínez^a, J.L. Torregrosa-Calatayud^a
y V. Alegre de Miquel^{a,b}

^a Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

^b Universidad de Valencia, Valencia, España

PALABRAS CLAVE

Leucemia;
Leucemia cutis;
Neoplasia
hematológica

KEYWORDS

Leukemia;
Leukemia cutis;
Hematologic
neoplasms

Resumen Las manifestaciones dermatológicas de las leucemias incluyen lesiones específicas e inespecíficas (infecciones oportunistas, púrpura y equimosis, síndrome de Sweet, etc.). La infiltración de leucocitos neoplásicos en la piel se conoce como leucemia cutis, y es de especial interés el diagnóstico por su implicación pronóstica.

Hemos recogido los casos de leucemia cutis en nuestro servicio entre 1994 y 2014, con un total de 17 pacientes, y hemos evaluado sus características (edad, sexo, historia médica), la morfología de las lesiones y su relación con la enfermedad sistémica.

En nuestra serie la mayoría de los pacientes fueron varones, y la asociación más frecuente fue con leucemia mieloide aguda y se presentó como nódulos o pápulas eritematosas en las extremidades de forma mayoritaria.

Presentamos nuestra experiencia en el diagnóstico y manejo de esta entidad en los últimos 20 años, llamando la atención sobre las características clínicas para un diagnóstico precoz.

© 2016 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Leukemia Cutis: A Report of 17 Cases and a Review of the Literature

Abstract Dermatologic manifestations of leukemia can be both specific and nonspecific (e.g., opportunistic infections, purpura and ecchymosis, Sweet syndrome). Leukemia cutis refers to the infiltration of the skin with neoplastic leukocytes and its early diagnosis has important prognostic implications. We report on 17 cases of leukemia cutis seen in our department between 1994 and 2014 and describe the characteristics of the patients (age, sex, medical history), the morphology of the lesions, and associations with systemic disease. Most of the patients were male and the most common associated malignancy was acute myeloid leukemia. The most frequent dermatologic manifestations were nodules or erythematous papules on the limbs. We describe our experience with the diagnosis and management of leukemia cutis over a period of 20 years and emphasize the importance of clinical signs in the early diagnosis of this condition.

© 2016 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lorenamarleb@gmail.com (L. Martínez-Leboráns).

Introducción

Se define leucemia como una proliferación neoplásica de células hematopoyéticas en la médula ósea que posteriormente invaden la sangre periférica y otros tejidos.

La infiltración cutánea por parte de leucocitos neoplásicos es lo que se conoce como leucemia cutis¹. Su frecuencia oscila entre un 3-30%, en función del tipo de leucemia con que nos encontremos², siendo más habitual en la edad pediátrica^{3,4}. Su presencia implica mal pronóstico, con una mortalidad de alrededor del 80% de los pacientes al año del diagnóstico.

Cuando hablamos de leucemia cutis nos referimos a las manifestaciones cutáneas específicas producidas por las células neoplásicas, sin embargo en los pacientes con leucemia también se puede observar clínica cutánea, sin que necesariamente se trate de una infiltración leucémica, es lo que conocemos como leucémides (manifestaciones cutáneas inespecíficas)^{5,6}. Las leucémides son más frecuentes que la leucemia cutis; en torno al 25-40% de los pacientes las presentaran a lo largo de su enfermedad. Estas últimas pueden ser secundarias a la pancitopenia que se produce en la médula ósea (sangrado en mucosas, palidez cutánea, tendencia a las infecciones), debido a reacciones adversas a fármacos, síndromes paraneoplásicos, etc.

La mayoría de publicaciones en revistas de dermatología sobre esta entidad se encuentran en forma de casos clínicos aislados, siendo pocas las series de casos publicados hasta el momento. Nuestro objetivo es presentar nuestra experiencia en leucemia cutis para discutir sus características clínicas e histológicas.

Material y métodos

Presentamos un estudio descriptivo de los pacientes con leucemia cutis diagnosticados en nuestro servicio, perteneciente a un hospital terciario de referencia en dermatología, en los últimos 20 años (1994-2014). A partir de las biopsias registradas con el diagnóstico de leucemia cutis en el servicio se llevó a cabo una recogida de los datos de las historias clínicas correspondientes a la edad, sexo, fecha de diagnóstico de la enfermedad cutánea y sistémica (si la hubiese), diagnóstico hematológico en el momento de la consulta, forma de presentación, tratamiento sistémico y evolución. Para conocer la proporción de leucemia cutis en relación con todas las leucemias diagnosticadas en nuestro centro en ese periodo, obtuvimos los datos del número de

leucemias diagnosticadas en el servicio de hematología de nuestro hospital de la base de datos del mismo.

Resultados

Características clínicas

Las características clínicas se resumen en la [tabla 1](#). Entre 1994-2014 se diagnosticaron un total de 882 leucemias en el servicio de hematología. De estas, 406 eran leucemias linfáticas crónicas, 298 leucemias agudas no especificadas, 66 leucemias mielomonocíticas crónicas, 58 leucemias mieloides crónicas, 49 leucemias NK y 5 tricoleucemias. En ese mismo periodo en nuestro servicio se biopsiaron con diagnóstico de leucemia cutis un total de 17 pacientes, 11 hombres y 6 mujeres (ratio: 1,83:1), lo que supone un 1,92% del total, con una media de edad de 62,5 años y una mediana de 72. En cuanto al diagnóstico hematológico 12 de los pacientes fueron diagnosticados de leucemia aguda: 4 monocíticas, 3 mielomonocíticas, una mielocítica, una neoplasia de células dendríticas plasmocitoides y 3 no especificadas. Los 5 restantes se relacionaron con leucemias crónicas: 4 leucemias mielomonocíticas crónicas y una leucemia linfocítica crónica.

Con respecto a la topografía de las lesiones 9 pacientes presentaban lesiones en las extremidades, 5 en el tronco, 3 a nivel facial y una en la vulva. La forma más usual de presentación fue como nódulos (7 pacientes), seguido por pápulas (5) y placas (4) eritematovioláceas. Uno de los pacientes consultó por presentar 2 lesiones pustulosas a nivel facial que resultaron ser compatibles con leucemia cutis, una forma muy inusual de presentación, y tan solo un paciente mostró hiperplasia gingival, característica de las leucemias mielomonocíticas ([fig. 1](#)).

En cuanto a la relación temporal de presentación con la enfermedad sistémica no se encontraron diferencias y 5 se presentaron sin enfermedad sistémica (leucemia cutis aleucémica).

Siete de los pacientes fallecieron durante el primer año del diagnóstico, y de uno se perdió el seguimiento al ser remitido a un centro de referencia en hematología para su tratamiento.

Características histológicas

En cuanto a nuestros pacientes un total de 10 lesiones presentaban un área respetada en la unión dermo-epidérmica (zona Grenz), en 8 de ellas se podía observar un infiltrado

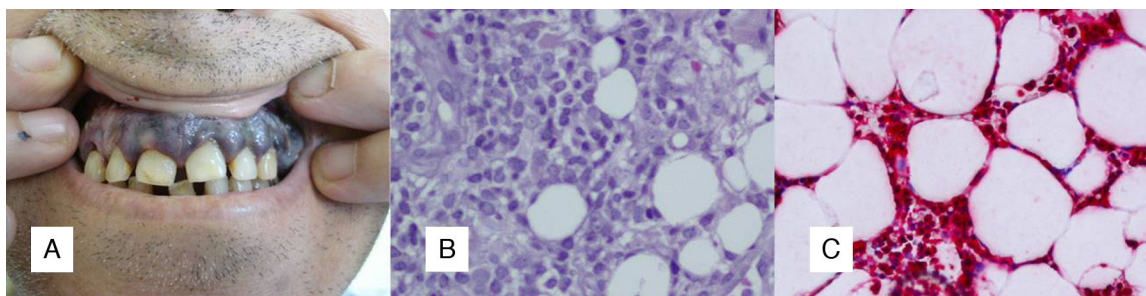


Figura 1 A. Encías edematosas, de coloración violácea, con sangrado ocasional. B. Infiltración tumoral del tejido celular subcutáneo (H-E \times 100). C. La muestra mostraba positividad para lisozima.

Tabla 1 Características clínicas

	Edad	Sexo	Diagnóstico	Fecha diagnóstico	Lesiones	Localización	Fecha lesiones	Tratamiento	Evolución
1	82	M	LMMoC	Septiembre-2012	Pústula	Cara	Mar-2014	QMT	Estable
2	60	M	LMA M5b	Agosto-2009	Hiperplasia gingival Nódulos E-v	Generalizado	Jul-2009	QMT y TPH alogénico	Recaída tardía SMD alto riesgo
3	79	M	LCD	Octubre-2006	Exantema máculo-papular	Generalizado	Sep-2006	QMT	Exitus 8/2008
4	1	M	LMA	Julio 2006	Pápulas E-v	Generalizado	Jul-2006	TPH alogénico	En remisión
5	62	F	LMA-DM	Agosto 2004	Úlcera	Labios mayores	Nov-2004	QMT	Exitus 11/2004
6	54	F	LMA	Diciembre 2004	Nódulos	EElI	Dic-2004	QMT	Exitus 01/2004
7	72	M	LLC	Noviembre-2003	Pápulas pruriginosas	Axilas. Antebrazos	Oct-2003	Observación	Estable
8	74	M	LMMoC	Enero-2003	Pápulas eritematosas infiltradas	Espalda. Abdomen	Mar-2003	Seguimiento	Exitus 04/2004
9	78	F	LMA-A		Placas violáceas, Pruriginosas	Tronco Extremidades, cara	Ene-2003	QMT	Exitus 05/2003
10	51	M	LMA-A		Placa E-v	Muslo	Ene-2002	Tópico	Estable
11	61	M	LMA-A		Nódulos y placas E-v	Generalizado	Feb-02	Seguimiento	
12	78	F	LMA M5b	Noviembre-2000	Pápulas E-v	Hombro	Nov-00		Exitus 02/2002
13	18	M	Leucemia cutis	1998	Placa	Muslo	1998	Seguimiento	Estable
14	74	M	LMMoC	Julio-1997	Nódulos E-v	Generalizado	Jul-1997	Baño de electrones Evolución a LMA (dic 1997)	Exitus 12/1997
15	85	M	LMA		Pápulas E-v	Tronco y MMII	May-1996	No por edad	Exitus
16	78	F	LMMoC	1991	Nódulos	Tronco. Extremidades	Dic-1995	Observación	Exitus 01/1996
17	56	F	LMA M5	Mayo-1995	Nódulos E-v	Generalizados	Abril- 1995	TPH	Exitus

E-v: eritemato-violáceos; F: femenino; LCD: leucemia de células dendríticas; LLC: leucemia linfocítica crónica; LMA: leucemia mieloide aguda; LMA-A: leucemia mieloide aguda aleucémica; LMA-DM: leucemia mieloide aguda, displasia multilineal; LMC: leucemia mieloide crónica; LMMoC: Leucemia mielomonocítica crónica; M: masculino; QMT: quimioterapia; TPH: trasplante de precursores hematopoyéticos.

Tabla 2 Características histológicas

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	Total
Zona Grenz	-	-	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	-	+	-	-	10/17
Infiltrado perivascular/ perianexial	+	-	-	+	+	+	+	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	8/17
Infiltrado nodular	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	-	+	+	+	-	+	9/17
Tejido celular subcutáneo afecto	-	+	+	+	-	+	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-	8/17
Fila india	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-	+	-	+	-	-	+	-	7/17
Necrosis/mitosis	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	15/17
Pleomorfismo nuclear	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	16/17

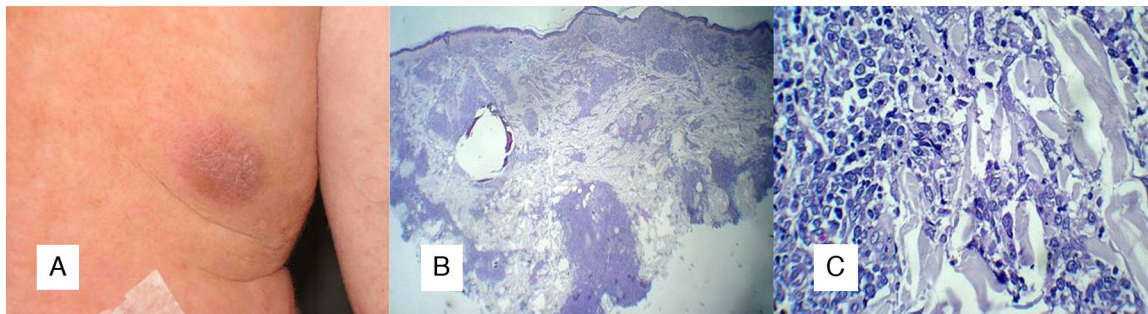


Figura 2 A. Niño de 2 años de vida, con nódulos eritemato-marrónceos en el tronco y la cara de 2 semanas de evolución. B. Infiltración tumoral del tejido celular subcutáneo (H-E \times 100). C. Tinción inmunohistoquímica positiva para lisozima.

de predominio perivascular y perianexial y en 9 infiltrado nodular ocupando la dermis (tabla 2). El tejido celular subcutáneo se veía afectado en 8 casos (fig. 2). Un caso de la serie (clínicamente presentado como una foliculitis) mostraba un infiltrado de células de aspecto blástico rodeando e infiltrando los folículos pilosos, hallazgo no descrito en la literatura hasta el momento. La presencia de células en fila india disecando las fibras de colágeno en la dermis tan solo se observó en 7 de los 17 casos. La presencia de figuras necróticas y mitosis, así como de pleomorfismo nuclear, se encontró en prácticamente la totalidad de las muestras (16/17).

Realizamos una comparativa de la histología entre las leucemias agudas y las crónicas, encontrando con mayor frecuencia una zona de Grenz (75% frente a 20%), un infiltrado nodular (58%/40%) e infiltración del tejido celular subcutáneo (100%/0%) en las formas agudas, mientras que en las formas crónicas predominaban las células en fila india entre los haces de colágeno (60%/33%).

Discusión

La célula madre sanguínea se divide en 2 estirpes, una célula madre mieloide y una linfoide, de las cuales derivan las células sanguíneas. Teniendo en cuenta esta premisa podremos encontrar ambos tipos de leucemia en la práctica clínica. El subtipo que más frecuentemente se observa asociado a las leucemias cutis es la leucemia mieloide aguda, hasta en un 10-15% de los casos, principalmente las monocíticas y mielomonocíticas agudas. En cuanto a las leucemias linfoides son menos frecuentes en la población general, pero pueden presentar afectación cutánea hasta en un 5% de las

leucemias linfoides crónicas (LLC), 25% de las leucemias pro-linfocíticas y entre un 20-70% de las leucemias de células T maduras⁵⁻⁷. La escasa proporción de pacientes con leucemia cutis en relación con el total de leucemias diagnósticas en nuestro centro puede estar en relación con que haya habido una pérdida de pacientes con clínica cutánea, bien porque no se haya remitido a dermatología, bien porque a pesar de ser remitido no se haya biopsiado, bien porque se haya remitido al paciente para tratamiento sistémico a un centro de referencia en hematología de forma precoz (antes de la aparición de la clínica cutánea).

Subclasificando a los pacientes, el 52% (9/17) presentaban una leucemia mieloide aguda. Con respecto a las neoplasias de origen linfoide tan solo el 5,8% (1/17) fue diagnosticado de una LLC. Clínicamente suele presentarse en forma de nódulos (60%), placas (25%) o pápulas eritemato-marrónceas, en las extremidades inferiores, seguidas por las extremidades superiores, la espalda, el cuero cabelludo y la cara⁵⁻⁹, lo que coincide con los hallazgos encontrados en nuestros pacientes. Aunque no hemos podido encontrar diferencias en la relación temporal con la enfermedad sistémica, en la bibliografía revisada se describe que en la mayoría de los casos aparecen tras el diagnóstico hematológico, aunque pueden ser concomitantes hasta en un 30% o presentarse anteriormente al diagnóstico hematológico en menos del 10% (leucemia cutis aleucémica)^{10,11}. Cuando aparece clínica cutánea en la mayoría de los pacientes existe ya otra afectación extramedular (principalmente a nivel del sistema nervioso central), y en general es un dato de mal pronóstico. El 41,17% de nuestros pacientes falleció en el primer año del diagnóstico. En cuanto a la LLC la aparición de clínica cutánea puede estar asociada con un síndrome de Richter, dato no documentado en nuestro paciente¹².

En la anatomía patológica es característica la presencia de una zona de Grenz en la unión dermoepidérmica. Suelen presentarse en forma de un infiltrado de predominio perivas- cular y perianexial, o nodular que afecta al tejido celular subcutáneo, grupos de células en fila india disecando los haces de colágeno y numerosas figuras de mitosis y células necróticas en el infiltrado. En nuestra serie hemos podido observar una mayor afectación del tejido celular subcutáneo en las leucemias agudas en relación con las crónicas, dato no encontrado en la literatura. Las características citológi- cas van a variar en función del tipo de leucemia en el que nos encontremos; por ejemplo, en las leucemias linfoides agudas veremos linfoblastos de gran tamaño con escaso cito- plasma y núcleos pleomorfos, mientras que en las leucemias linfoides crónicas veremos linfocitos basófilos de pequeño tamaño en un infiltrado monomorfo^{5,6,12-14}.

En la inmunohistoquímica las neoplasias de estirpe mielóide se caracterizan por presentar positividad para mie- loperoxidasa y lisozima, mientras que en las linfoides la lisozima es negativa y van perdiendo la positividad para mie- loperoxidasa y dioxinucleotidiltransferasa terminal (TdT) a medida que maduran las células^{5,14}.

Por último, el tratamiento de las leucemias cutis es el de la enfermedad sistémica. Así mismo, también están descri- tos casos de neoplasias hematológicas *de novo*, en relación con los tratamientos quimioterápicos administrados¹⁵. Nos- otros no hemos podido apreciar ningún caso relacionado con terapéutica previa.

Conclusiones

Presentamos una serie de casos de leucemia cutis con la descripción de sus características clínicas e histológicas par- ticulares, teniendo en cuenta que se trata de una entidad poco frecuente en la práctica clínica habitual, y también en los pacientes con leucemia. Consideramos que es importante su difusión, ya que se puede presentar de muy diferentes formas clínicas, y para su diagnóstico se ha de tener en cuenta no solo las características macroscópicas de las lesio- nes, sino también los estudios complementarios realizados y los hallazgos en la anatomía patológica. En esta es espe- cialmente característica la presencia de células de aspecto blástico, con pleomorfismo nuclear, mitosis y necrosis que disecan las fibras de colágeno en fila india, afectando al tejido celular subcutáneo (principalmente en las formas agu- das). Las limitaciones del estudio derivan principalmente del carácter retrospectivo del mismo, y de la pequeña propor- ción de pacientes con diagnóstico histológico de leucemia cutis en relación con el total en nuestro hospital. Se requeri- rían nuevos estudios prospectivos, con una mayor población para definir las características clínico-patológicas y estudiar en profundidad las vías patogénicas de la leucemia cutis.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimen- tos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Weedon D. Cutaneous infiltrates-lymphoid and leukaemic. En: Weedon D, editor. *Skin Pathology*. 3rd ed Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, New York, San Francisco, Tokyo: Harcourt Publishers Ltd; 2001. p. 917-9.
2. Wagner G, Fenchel K, Back W, Schulz A, Sachse MM. Leuke- mia cutis-epidemiology, clinical presentation and differential diagnosis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10:27-36.
3. Fender A, Gust A, Wang N, Scott GA, Mercurio MG. Congenital Leukemia Cutis. *Pediatr Dermatol*. 2008;25:34-7.
4. Roche-Gamón E, Febrer-Bosch I, Verdeguer A, Alegre de Miquel V. Cloromas cutáneos como primera manifestación de leuce- mia mielóide aguda en un niño. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98: 293-4.
5. Cho-Vega JH, Medeiros J, Prieto VG, Vega F. Leukemia cutis. *Am J Clin Pathol*. 2008;129:130-42.
6. Pande S, Werner B, Böer A. Leukemia cutis: Clinicopathologic study of 34 patients. *Dermatopathol*. 2007;13.
7. Kang YS, Kim HS, Park HJ, Lee JY, Kim HO, Cho BK, et al. Clinical characteristics of 75 patients with Leukemia Cutis. *J Korean Med Sci*. 2013;28:614-9.
8. Costello MJ, Canizares O, Montague M, Buncke C. Cutaneous manifestations of myelogenous leukemia. *AMA Arch Derm*. 1955;71:605-15.
9. Kaddu S, Zenahlik P, Beham-Schmid C, Kerl H, Cerroni L. Specific cutaneous infiltrates in patients with myelogenous leukemia: A clinicopathologic study of 26 patients with assessment of diag- nostic criteria. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:966-78.
10. Ohno S, Yokoo T, Ohta M, Yamamoto M, Danno K, Hamato N, et al. Aleukemic leukemia cutis. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22 2 Pt 2:374-7.
11. Hansen RM, Barnett J, Hanson G, Klehm D, Schneider T, Ash R. Aleukemic leukemia cutis. *Arch Dermatol*. 1986;122:812-4.
12. Yamazaki ML, Lum CA, Izumi AK. Primary cutaneous Richter syn- drome: Prognostic implications and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:157-61.
13. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Orga- nization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114: 937-51.
14. Bénét C, Gomez A, Aguilar C, Delattre C, Vergier B, Beylot-Barry M, et al. Histologic and immunohistologic characterization of skin localization of myeloid disorders. *Am J Clin Pathol*. 135: 278-290.
15. Watson KMT, Mufti G, Salisbury JR, du Vivier AW, Creamer D. Spectrum of clinical presentation, treatment and prognosis in a series of eight patients with leukaemia cutis. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31:218-21.