

Caso clínico

Lesiones cutáneas asociadas a leucemia Infantil. Presentación de dos casos

(Cutaneous Lesions Associated with Pediatric Leukemia. Report of 2 Clinical Cases)

Alejandra Acosta-Gualandri ^{1a}, Kathia Valverde-Muñoz^{1b}

Resumen

La leucemia cutánea es una patología extremadamente infrecuente y se puede presentar en diferentes tipos de leucemias, asociada o no a síndromes genéticos. Es una forma muy poco común de presentación inicial de malignidad, por lo que es importante reportar dos casos atendidos en el HNN.

Descriptores: leucemia cutánea, leucemia congénita, malignidad cutánea, leucemia linfoblástica aguda, aleucemia cutis.

Abstract

Cutaneous leukemia is an extremely uncommon condition, and it can be seen in different types of leukemias, associated or not to genetic syndromes. It is an uncommon form of presentation of malignancies, so it is important to report 2 cases seen and treated at the National Children's Hospital.

Key words: Cutaneous leukemia, congenital leukemia, cutaneous malignancy, acute lymphoblastic leukemia, aleukemia cutis.

Recibido: 1 de julio de 2010

Aceptado: 5 de octubre de 2010

La leucemia es la causa más común de cáncer infantil, donde la LLA corresponde al 75% de los casos, la LMA al 20% de ellos, y el resto a otras formas de leucemia como la

mieloides crónica.¹ Es difícil separar las leucemias de los linfomas, sin embargo, la infiltración por blastos de la médula ósea en más de un 25%, es definida como leucemia.¹ Las leucemias se pueden presentar con síntomas constitucionales de infección o de enfermedad sistémica. Las lesiones cutáneas como manifestaciones iniciales, son inusuales, pero, las estadísticas indican su presencia hasta en un 50% de los niños con leucemia congénita, en un 10-50% de los pacientes con leucemia monocítica y de un 6-10% de las leucemias linfocíticas y granulocíticas.¹

Casos clínicos

Primer caso

Paciente femenina de 7 años de edad, con historia de lesiones nodulares, ulceradas, localizadas en ambas caras mediales de las piernas, de aproximadamente un mes de evolución. Las lesiones iniciaron como máculas hiper-crómicas de coloración rojo-violáceas, para luego tornarse lesiones elevadas, nodulares, tipo "coliflor", algunas con ulceración central, con bordes violáceos y centros de coloración café. La biopsia de las lesiones mostró blastos. Al examen físico se documentó hepatomegalia 2 cm bajo el reborde costal derecho y esplenomegalia de 4 cm bajo el reborde costal izquierdo. En la radiografía de tórax no se observó masa mediastinal. El hemograma inicial presentaba una hemoglobina de 6,4 g/dL, leucocitos en 20.090 mm³ un 17% de blastos y plaquetas en 31.000 mm³. El estudio de LCR reveló 8 leucocitos ul/L, un 14% de blastos, con infiltración al SNC. Se diagnosticó una LMA-M5 en la médula ósea, por lo cual se inició tratamiento con quimioterapia. (Figuras A y B)

Segundo caso

Paciente masculino de 11 años, sin antecedentes patológicos de importancia, quien presentó trauma craneoencefálico a nivel frontal, sin pérdida de conciencia. Se observaba un hematoma con aumento progresivo de tamaño, que persistió como una masa elevada, dura elástica, con una pequeña ulceración central, sin datos de sobreinfección ni sangrado. El paciente no refería

^{1a} Pediatra, Servicio de Genética y Enfermedades Metabólicas,

^{1b} Pediatra Hemato-oncóloga, Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", Caja Costarricense de Seguro Social

Abreviaturas: AR, alto riesgo; HNN, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"; LCR, líquido cefalorraquídeo; LLA, leucemia linfoblástica aguda; LLC, leucemia linfoblástica crónica; LMA, leucemia mieloblástica aguda; LMC, leucemia mieloblástica crónica; SMD, síndromes mielodisplásicos.

Correspondencia: Alejandra Acosta Gualandri
Apartado Postal 2157-2050 San Pedro, Montes de Oca, Costa Rica.
Correo electrónico: aleacosta_g@yahoo.com

ISSN 0001-6002/2011/53/1/30-33
Acta Médica Costarricense, ©2011
Colegio de Médicos y Cirujanos



Figura A. Múltiples lesiones en cara medial del muslo de miembro inferior derecho, nodulares, de bordes violáceos y áreas de coloración café, algunas de ellas con ulceración central. B. Lesiones en resolución, posterior al inicio del tratamiento quimioterapéutico, se observan como maculas café, con escaras, sin ulceraciones o datos de infección. C. Lesión post traumática a nivel frontal del cráneo, única, elevada, de consistencia duro elástica, de bordes eritematosos, con ulceración central.

sintomatología alguna y no presentaba ningún otro hallazgo al examen físico. Tanto el hemograma como los tiempos de coagulación se encontraban dentro de límites normales. El TAC de cerebro con y sin medio de contraste, describió una tumoración de tejido blando frontal derecha, sin comunicación intracerebral. Anatomopatológicamente se describió una infiltración del tejido celular subcutáneo por blastos, con posibles diagnósticos un linfoma o leucemia. La médula ósea describió un 85% de blastos con tinción de PAS positiva, lo que produjo un diagnóstico final de LLA-L1, corroborado por citometría de flujo. El LCR se reportó normal. Inició esquema de quimioterapia. (Figura C)

Discusión

La leucemia cutis se define como la infiltración de la epidermis, dermis y tejido subcutáneo por leucocitos neoplásicos o por sus precursores, lo que resulta en lesiones cutáneas clínicamente identificables.^{1,2}

Algunos pacientes con trisomía 21 y síndrome de Noonan se encuentran en mayor riesgo de desarrollar leucemia cutánea.² Aproximadamente un 25-30% de los recién nacidos con leucemia presentan leucemia cutis.²

En la mayoría de los casos de leucemia cutánea, la presencia de enfermedad sistémica precede al desarrollo de lesiones en piel. Sin embargo, un 7% de los pacientes pueden presentar enfermedad localizada antes de su aparición en el hemograma o en el mielograma, lo cual se conoce como aleucemia cutis, y con frecuencia se diagnostica erróneamente como linfoma atípico.^{3,4}

El diagnóstico generalmente es retrospectivo, luego de que las células leucémicas aparecen en sangre periférica o en una muestra de médula ósea.³

La incidencia general de leucemia cutánea en los Estados Unidos es de 2,5 casos por cada 100000 habitantes con LMA, 1,3 casos y 2.3 casos por 100000 habitantes en pacientes con LLA y LLC, respectivamente. Europa y Latinoamérica, presentan una incidencia de leucemia cutánea similar a la de los Estados Unidos.⁵

En general, la leucemia cutis tiene un pobre pronóstico. La presencia de leucemia cutánea en la LMA y LMC es indicadora de un curso agresivo y de baja supervivencia. Aproximadamente el 90% de los pacientes con leucemia cutis presenta afectación extramedular a otro nivel, y un 40% infiltración meníngea.⁶ Múltiples estudios han demostrado que hasta un 50% de los pacientes con LMA M4-M5 desarrollan leucemia cutis en algún momento de la enfermedad.⁷

Las manifestaciones cutáneas de la leucemia se pueden dividir en dos grupos: lesiones leucemoides no específicas, las cuales no contienen células leucémicas y ocurren en un 30% de los pacientes con leucemia, y las lesiones cutáneas leucémicas, que representan un verdadero infiltrado de la piel por células leucémicas. Las leucemias monocíticas involucran más frecuentemente la piel que las leucemias granulocíticas o linfocíticas.³

Al examen físico se debe buscar la presencia de palidez, hepato-esplenomegalia, sangrado, petequias e infecciones por gérmenes oportunistas (herpes simple o zoster).

Las lesiones cutáneas más específicas de la leucemia cutis son la presencia de máculas, pápulas, nódulos, placas induradas o hemorrágicas, pápulas perifoliculares acneiformes, úlceras, bulas y púrpura palpable. La coloración de las lesiones es generalmente rojo-violácea.⁶

En algunos pacientes se puede manifestar con la presencia de nódulos únicos o múltiples, como en el primer caso de este estudio. Lesiones inusuales se presentan en la LMA M4-M5 como hipertrofia gingival o fascies leonina, debido a la infiltración leucémica.⁸

Otras manifestaciones inusuales incluyen la presencia de eritema multiforme, eritroderma, pioderma gangrenoso, ectima gangrenoso, vasculitis leucocitoclástica, paroniquias y lesiones que mimetizan urticaria, urticaria pigmentosa y dermatitis.⁸

La leucemia cutis se puede presentar en lesiones cicatrizantes o dentro de áreas de trauma reciente, como

sitios de inserción de catéteres, de punción, quemaduras, úlceras por decúbito y cicatrices debidas a infección por herpes.⁶

Una última manifestación pueden ser los cloromas, los cuales son colecciones de blastos, y se presentan de forma aislada como masas subcutáneas, pudiendo confundirse fácilmente con un carcinoma primario o metástasis, como se observa en el segundo caso de este estudio. Tanto los cloromas como los sarcomas granulocíticos, son conglomerados sólidos extramedulares de blastos.⁸

El término cloroma deriva de la coloración verdosa del tejido, secundaria a la presencia de gránulos de mieloperoxidasa en los mieloblastos.⁸ Tales lesiones pueden aparecer al mismo tiempo que la leucemia granulocítica aguda, o preceder a la enfermedad en uno o más años, hasta que esta resulte aparente.^{1,8}

Todos los tipos de leucemias se derivan del desarrollo anormal de los leucocitos a nivel de la médula ósea, dando como resultado una falla en la maduración y proliferación de una población clonal de células. Entre los defectos que promueven la expansión clonal, se encuentran: 1. Potencial de proliferación anormal: activación de oncogenes e inactivación de genes supresores de tumor; 2. Defectos en la diferenciación; 3. Defectos en la apoptosis.

La leucemia cutánea obedece a la proliferación local de células leucémicas en la piel, sin embargo, se desconoce cómo se produce la migración de esas células leucémicas.

Una posible explicación a la presencia de células leucémicas en la piel se ha observado en pacientes adultos con leucemia de células T. La presencia de manifestaciones cutáneas puede obedecer a una sobreexpresión del receptor 4 de quimoquinas en la superficie de las células leucémicas. Los ligandos de dichos receptores, como las quimoquinas reguladas por activación y las quimoquinas derivadas por macrófagos, están presentes en la piel, lo que sustentaría la predilección de las células leucémicas por afectar el área.⁹

Se debe realizar una biopsia de la lesión con una adecuada inmunohistoquímica, como base para el diagnóstico de leucemia cutis aleucémica o leucemia cutis, signo de extensión extramedular de la leucemia. Los hallazgos histológicos en la leucemia cutis varían dependiendo del subtipo de leucemia.⁷

El análisis histopatológico puede consistir en un infiltrado denso, difuso de células leucémicas pleomórficas, en un arreglo dentro de acúmulos de colágeno en la dermis reticular.^{2,7} Las células malignas pueden encontrarse a nivel de folículos pilosos y ductos ecrinos, causando destrucción local. Además, estas células pueden encontrarse en el lumen de los vasos sanguíneos o infiltrando sus paredes, produciendo una vasculitis leucémica.⁷

Los marcadores inmunohistológicos, como el CD3, CD20(L26) y CD43(Leu-22), se utilizan de forma rutinaria para esclarecer el diagnóstico.⁴ El CD43 es un anticuerpo no específico que reacciona con linfocitos T, granulocitos, monocitos y ciertas células B neoplásicas. Su uso es limitado, ya que puede ser reactivo en neoplasias linfoides y mieloides. La presencia de un CD20 fuertemente positivo puede orientar a leucemia cutánea de linfocitos B.¹⁰

Es preciso efectuar diagnóstico diferencial con múltiples patologías, entre ellas las infecciones como la rubéola, citomegalovirus, toxoplasmosis y la enfermedad glosso-mano-peda causada por el virus coxsackie. Además, deben descartarse procesos infiltrativos cutáneos, como el neuroblastoma metastásico, la histiocitosis maligna o de Langerhans y los desórdenes mieloproliferativos.^{1,2}

La presencia de leucemia cutis es una manifestación local de un proceso sistémico, por lo cual su tratamiento debe dirigirse a erradicar las clonas de células leucémicas, utilizando quimioterapia sistémica. El tratamiento debe ser determinado por el subtipo de leucemia, y se deben tratar otras condiciones preexistentes que puedan afectar al paciente.

En ciertas circunstancias, como la resistencia o recurrencia, el tratamiento local consiste en la aplicación de radioterapia, y en la mayoría de los casos, la quimioterapia de reinducción se debe aplicar a menos de que existan contraindicaciones.⁵

El tratamiento intralesional con interferón alfa y quimioterapia sistémica causa regresión de las lesiones. Sin embargo, las recaídas son comunes en este tipo de pacientes.⁶

Lo que generalmente se describe para los casos con manifestación cutánea de leucemia,⁶ es una sobrevida del 67% a los 5 años.

Los dos casos estudiados presentaron regresión de sus manifestaciones cutáneas de malignidad, luego de haber iniciado el protocolo quimioterapéutico. Actualmente, siguen control en el Servicio de Hematología del HNN, con estudios de laboratorio y gabinete, dentro de límites normales. Ambos pacientes se encuentran en remisión hematológica.

Es de suma trascendencia la distinción de lesiones cutáneas no específicas de aquellas relacionadas con la leucemia, para su adecuado manejo. Las lesiones deben ser evaluadas tanto clínica como histopatológicamente. Un diagnóstico temprano de los casos, permitió un pronto abordaje médico y un mejor pronóstico.

Referencias

1. Harper J, Orange A, Prose N. Textbook of Pediatric Dermatology. Seg ed. USA: Blackwell Publishing, 2006; 980-983.
2. Hoffman Z, Zane LT, Braun BS. Congenital leukemia cutis with subsequent development of leukemia. J Am Acad Dermatol 2006;54:S22-S27.
3. Daoud MS, Snow JL, Gibson LE, Daoud S. Aleukemic monocytic leukemia cutis. Mayo Clin Proc 1996;71: 166-168
4. Vishalakshi V, Torsekar RG, Shinde S. Aleukemic leukemia cutis. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2007;73;109-111
5. Baer MR, Barcos M, Farrell H, Raza A, Preisler HD. Acute myelogenous leukemia with leukemia cutis. Eighteen cases seen between 1969 and 1986. Cancer 1989;63: 2192-2200
6. Schmults CA. Leukemia cutis (chronic lymphocytic leukemia-low grade B cell) Dermatol Online J 2002; 8:14
7. Smoller BR. Leukemic vasculitis: a newly described pattern of cutaneous involvement. Am J Clin Pathol 1997;107: 627-629
8. Kauh YC. Cutaneous manifestations of leukemia. Yonsei Med J.1987;28.81-90
9. Yoshie O, Fujisawa R, Nakayama T, Harasawa H, Tago H, Izawa D, et al. Frequent expression of CCR4 in adult T-cell leukemia and human T-cell leukemia virus type 1-transformed T cells. Blood 2002; 99: 1505-1511.
10. Ratman KV, Su WPD, Ziesmer SC, Li C-Y. Value of immunohistochemistry in the diagnosis of leukemia cutis: study of 54 cases using paraffin-section markers. J Cutan Pathol 1992;19:193-200.