

doi.org/10.24245/rev_hematol.v24i4.8641

Leucemia cutis en un paciente con leucemia-linfoma linfoblástico B

Leukemia cutis in a patient with leukemia-lymphoblastic lymphoma B.

Gilda Coralia Cetina Castro,¹ Omar Eduardo Fernández Vargas,² Alejandro Avilés Salas,³ Víctor Itaí Urbalejo Cenicerros²

Resumen

ANTECEDENTES: La leucemia cutis es la afección extramedular cutánea de la dermis, epidermis o tejido subcutáneo por leucocitos neoplásicos o sus precursores. Es más frecuente en leucemia mieloide aguda y leucemia-linfoma linfoblástico (LLA) de estirpe T, siendo poco común en de estirpe B, con pocos casos comunicados en la bibliografía y limitado conocimiento de su comportamiento y evolución clínica.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 20 años con leucemia-linfoma linfoblástico B cuya manifestación inicial fue leucemia.

CONCLUSIONES: La leucemia cutis como manifestación de leucemia mieloide aguda-B es infrecuente, con escasa información en la bibliografía y curso clínico incierto. Existe evidencia limitada e indirecta que sugiere vías fisiopatogénicas; sin embargo, su conocimiento es clave para la detección temprana de neoplasias hematológicas con invasión extramedular.

PALABRAS CLAVE: Leucemia linfoblástica aguda; linfoma linfoblástico B; dermis; epidermis.

Abstract

BACKGROUND: Leukemia cutis refers to skin involvement (dermis, epidermis, or subcutaneous tissues) by neoplastic leukocytes or their immature forms. It is more frequent in acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia/lymphoma (ALL) of T lineage, being infrequent in B-ALL, with few case reports in the literature and limited known clinical evolution.

CLINICAL CASE: A 20-year-old male patient whose initial clinical presentation was leukemia cutis.

CONCLUSIONS: Leukemia cutis as a presenting sign of B-ALL is infrequent, with scant information and indeterminate clinical course. Limited and indirect evidence suggests a physiopathogenic basis, nonetheless, recognition of this rare presentation is important in the early detection of hematologic malignancies with extramedular infiltration.

KEYWORDS: Acute lymphoblastic leukemia; Lymphoblastic lymphoma B; Dermis; Epidermis.

¹ Departamento de Hematología, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Guatemala, Guatemala.

² Departamento de Hematología.

³ Departamento de Hematopatología, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México.

Recibido: marzo 2023

Aceptado: mayo 2023

Correspondencia

Víctor Itaí Urbalejo Cenicerros
victorurbalejo07@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Cetina-Castro GC, Fernández-Vargas OE, Avilés-Salas A, Urbalejo-Cenicerros VI. Leucemia cutis en un paciente con leucemia-linfoma linfoblástico B. Hematol Méx 2023; 24 (4): 220-225.

ANTECEDENTES

La leucemia cutis representa la afección extramedular cutánea de la dermis, epidermis o tejido subcutáneo por células malignas que resulta en la formación de pápulas, placas, nódulos o úlceras. Es una manifestación más comúnmente descrita en leucemia mieloide aguda, en especial en variantes monocíticas, así como en leucemia-linfoma linfoblástico T; raramente se reporta en pacientes con leucemia-linfoma linfoblástico B (LLA-B).¹⁻⁴

Se desconoce el comportamiento de los pacientes con LLA-B que manifiestan leucemia cutis al diagnóstico, ya que existe evidencia limitada, conformada principalmente por reportes y series de casos, sin datos de las características clínicas, moleculares o factores de pronóstico asociados con la evolución clínica y supervivencia global.^{1,3}

Este artículo comunica el caso de un adulto joven que padeció leucemia cutis como manifestación inicial de LLA-B; se describe su proceso de diagnóstico y evolución clínica y se revisa la bibliografía correspondiente.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 20 años, quien inició 4 meses previos con aparición de placas hipercrómicas, no pruriginosas, confluentes y de bordes elevados, inicialmente en la cara, que fueron progresando hasta extenderse al tórax anterior y el abdomen. En su hospital de referencia se tomó biopsia cutánea de pared abdominal, con reporte de enfermedad linfoproliferativa, por lo que lo refirieron a nuestro instituto.

A la exploración física se observó una dermatosis en la cara, el tórax y el abdomen, caracterizada por placas hipercrómicas, de bordes elevados, algunas eritematosas, no pruriginosas ni dolorosas (**Figura 1**), así como adenopatía cervical

bilateral en la zona III y supraclavicular, la mayor de 2 cm de diámetro, y adenopatía axilar derecha de 2 cm, el resto sin alteraciones.

En la revisión por el servicio de Patología, se recibieron para interpretación diagnóstica laminillas y bloques de parafina referidos como biopsia de abdomen. En los nuevos cortes histológicos se identificó neoplasia con patrón de crecimiento difuso que infiltraba la dermis y el tejido subcutáneo sin epidermotropismo. La neoplasia estaba constituida predominantemente por células linfoides de aspecto blástico con núcleos pequeños, hendidos con cromatina fina, nucléolos poco aparentes y moldeamiento nuclear. El estudio de inmunohistoquímica resultó positivo en las células neoplásicas para TdT (**Figura 2C, 2D**), CD10 y PAX-5, y negativo para CD3, CD20, CD30, CD99 y CD117, lo que estableció el diagnóstico de leucemia-linfoma linfoblástico pre-B.

Se decidió hospitalizar al paciente para terminar el abordaje diagnóstico e iniciar el tratamiento. Se obtuvieron estudios de laboratorio iniciales con hemoglobina 10.4 g/dL, hematocrito 28.1%, leucocitos $2.51 \times 10^9/L$, neutrófilos $0.9 \times 10^9/L$, linfocitos $1.3 \times 10^9/L$, plaquetas $149 \times 10^9/L$, ácido úrico 10.4 mg/dL, creatinina sérica 0.95 mg/dL, deshidrogenasa láctica 452 U/L y beta-2-microglobulina 3.48 µg/mL.

Se obtuvo aspirado de médula ósea seco (*dry tap*) y se tomó biopsia de médula ósea, esta última hiper celular, sustituida prácticamente en su totalidad por células neoplásicas de características citológicas similares a las observadas en la biopsia de pared abdominal. El estudio de inmunohistoquímica fue positivo para CD79a (**Figura 3C**) y CD10 (**Figura 3D**) en las células neoplásicas.

La tomografía computada por emisión de positrones (PET-CT) reportó metabolismo difuso en la médula ósea, así como múltiples



Figura 1. Afección cutánea por LLA-B. **A.** Cara anterior del tórax con nódulos diseminados hiperpigmentados. **B.** Cara posterior del tórax.

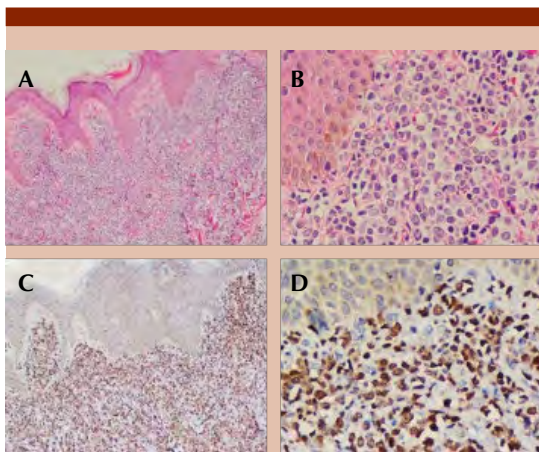


Figura 2. Estudio de H&E e inmunohistoquímica de biopsia de pared abdominal. **A y B.** HyE de piel con infiltrado por linfoblastos en 10x y 40x. **C y D.** Piel con positividad para TdT nuclear.

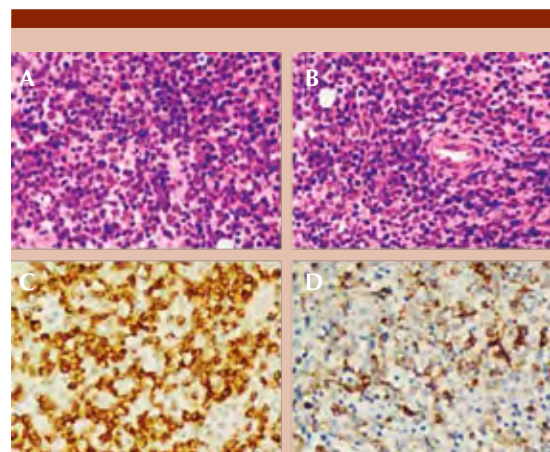


Figura 3. A y B. Biopsia de médula ósea con infiltración por linfoblastos. Positividad para CD79a (C) y CD10 (D) en las células neoplásicas.

zonas de engrosamiento cutáneo focal en la pared torácica y abdominal, sin hipermetabolismo asociado. Por RT-PCR multiplex se detectó la translocación t(11;19)(q23.3;p13.3)/KMT2A-MLLT1, clasificándose como riesgo citogenético adverso, y se realizó punción lumbar, sin evidencia de infiltración al sistema nervioso central por citología ni citometría de flujo, concluyendo el diagnóstico de leucemia-linfoma linfoblástico pre-B CD20(-) de riesgo citogenético adverso por KMT2A-MLLT1. Previo al inicio de la quimioterapia intensiva, el ultrasonido abdominal no mostró datos de esteatosis hepática, como hallazgo se detectó un quiste renal izquierdo (31 x 30 x 32 mm). Se indicó esquema CALGB-10403 para inducción a la remisión.

Entre las complicaciones secundarias a la terapia sistémica, el paciente manifestó hiperbilirrubinemia grado 2 durante la administración de L-asparaginasa, que desapareció de forma espontánea, e hipofibrinogenemia, por lo que se transfundieron 10 unidades de crioprecipitados de forma profiláctica. A su recuperación hematológica, con enfermedad medible residual no detectable por citometría de flujo. Posterior a completar consolidaciones del esquema CALGB-10403, el paciente continúa en respuesta hematológica completa, con respuesta metabólica por PET-CT FDG.

DISCUSIÓN

Al conjunto de manifestaciones cutáneas debidas a la infiltración de la epidermis, dermis o tejido subcutáneo por células leucémicas se le denomina leucemia cutis^{3,4} y puede ocurrir en cualquier parte de la piel, con morfología variable que incluye máculas, pápulas, placas, nódulos y úlceras, lo que dificulta su distinción clínica de otras afecciones dermatológicas.

La frecuencia de leucemia cutis varía del 2.1 al 30% según el tipo de leucemia y en cuanto

a su temporalidad, incluso puede ocurrir antes del inicio de la leucemia (leucemia cutis aleucémica) de forma excepcional.⁵ También puede sobrevenir como una infiltración cutánea meses o años después del diagnóstico inicial de la leucemia (55-80% de los casos), o de forma simultánea en un 23-38%.⁵

La lesión más común varía según la bibliografía revisada, las reportadas con mayor frecuencia en revisiones recientes incluyen máculas y neoformaciones de aspecto nodular, afectando principalmente el tronco y extremidades, y se observan de forma localizada y generalizada.^{5,6} Existen pocos casos reportados similares al nuestro, con hiperpigmentación como manifestación clínica de leucemia cutis (**Cuadro 1**). Anteriormente se sugirió una relación entre la leucemia cutis y la producción anómala de hormona estimulante de los melanocitos u hormona adrenocorticotrópica como causa de la pigmentación en estos pacientes, pero esto no se ha corroborado.²

En cuanto a los hallazgos histopatológicos, se reporta que la infiltración puede ser difusa, intersticial o nodular con o sin afectación perivascular y perianexial; la afectación epidérmica es infrecuente.¹ La infiltración cutánea se ha reportado con más frecuencia en pacientes con linfoma linfoblástico, hasta en un 33%, en comparación con la leucemia linfoblástica (1%).^{15,16,17}

En Latinoamérica existen pocos trabajos del comportamiento clínico y pronóstico de esta enfermedad. En 2016 Peña-Romero y su grupo efectuaron un estudio retrospectivo que incluyó 27 pacientes, en el que analizaron las características clínicas y el pronóstico de la leucemia cutis en México, de cualquier estirpe; observaron predominio en hombres (60%) con mediana de manifestación a los 42 años. Solo 4 pacientes de esta serie tuvieron leucemia-linfoma linfoblástico.⁷

Cuadro 1. Estudios de la manifestación extramedular cutánea de la leucemia linfoblástica B en pacientes pediátricos y adultos

Autor	Edad (años)	Sexo	Número de casos	Manifestación clínica	Referencia
Peña-Romero G, et al.	41 (31-70)	-	4	Nódulo cutáneo y máculas	7
Jiang X, et al.	5	Hombre	1	Nódulo cutáneo	8
Chien AJ, et al.	10	Hombre	1	Placas de urticaria	9
Bakhshi S, et al.	2	Hombre	1	Pioderma gangrenoso atípico	10
Anderson PC, et al.	0.5	Mujer	1	Nódulo aislado del cuero cabelludo	11
Jaing TH, et al.	11	Mujer	1	Vasculitis linfocítica cutánea	12
Ramakrishnan RG, et al.	45	Hombre	1	Lesión nodular retroauricular	13
Afzal A, et al.	58	Hombre	1	Parches y úlceras	14
Bay A, et al.	2	Mujer	1	Nódulo cutáneo	2
Shaffer, et al.	46.5 (27-66)	Hombre	2	Nódulo cutáneo	15

En la serie retrospectiva reciente de mayor magnitud, Hwa Jung Yook y colaboradores reportaron en Corea un total de 56 pacientes con leucemia cutis, con una relación hombre:mujer de 1.9:1 y edad promedio al diagnóstico de 45.8 años. De los 56 pacientes, 8 casos tuvieron leucemia linfoblástica, con supervivencia global de 9 meses; los parches (28%), las placas (22%) y las pápulas (22%) fueron las lesiones más frecuentes, así como las lesiones múltiples.¹⁸

Si bien la fisiopatología de la afectación cutánea extramedular en LLA-B se desconoce, la señalización de CXCR4 podría participar. La señalización que afecta el receptor de quimiocinas CXCR4 y su ligando el factor-1 derivado de células del estroma (SDF-1)/CXCL12 participa en la quimiotaxis y la migración transendotelial de células pre-B a tejidos extramedulares.¹⁹ Se ha demostrado la sobreexpresión de CXCR4 en linfoblastos de pacientes con afectación extramedular, además, la expresión de SDF-1 no está restringida al microambiente de la médula ósea, sino que también se ha identificado en el cerebro, linfa, ganglios, hígado, bazo y piel. En la piel, la expresión de SDF-1 se incrementa en

condiciones de inflamación o lesión cutánea²⁰ y participa en la reparación tisular, con regulación a la baja durante el envejecimiento;²¹ sin embargo, no se ha estudiado aún de forma directa en la leucemia cutis.^{19,22,23}

Pese a esto, en la actualidad no existe un perfil de antígenos, citocinas, integrinas o moléculas de adhesión identificadas que se relacionen directamente con el tropismo cutáneo por las células leucémicas.²⁴ Debido a que la leucemia cutis generalmente indica enfermedad avanzada y, por tanto, puede sugerir invasión a otros sitios extramedulares, y a que sigue considerándose un signo de mal pronóstico y peor supervivencia global, es importante identificar a futuro las vías patogénicas que promueven y permiten la aparición de leucemia cutis, para mejorar el entendimiento y manejo de pacientes con invasión extramedular.^{3,24,25}

REFERENCIAS

1. Bontoux C, De Masson A, Boccara O, Bodemer C, et al, Outcome and clinicophenotypical features of acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma with cutaneous involvement: A multicenter case series. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83 (4): P1166-1170.

2. Bay A, Faik A, Tuncer O, Atas B, et al. Acute lymphoblastic leukemia presenting with cutaneous involvement. *Eur J Gen Med* 2004; 1 (2): 46-47.
3. Wagner G, Fenchel K, Back W, Schulz A, Sachse MM. Leukemia cutis - epidemiology, clinical presentation, and differential diagnoses. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10: 27-36. doi: 10.1111/j.1610-0387.2011.07842.x.
4. Su WPD, Buechner SA, Li CY. Clinicopatologic correlations in leukemia cutis. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 121-128. doi: 10.1016/s0190-9622(84)70145-9.
5. Li L, Wang Y, Lian CG, Hu N, Jin H, Liu Y. Clinical and pathological features of myeloid leukemia cutis. *An Bras Dermatol* 2018; 93: 216-221. doi: 10.1590/abd1806-4841.20186327.
6. Wang S-M, Park S-S, Park S-H, Kim N-Y, Kang DW, Na H-R, et al. Pre-transplant depression decreased overall survival of patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide cohort study. *Sci Rep* 2020; 10: 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71208-2>.
7. Peña-Romero AG, Domínguez-Cherit J, Méndez-Flores S. Leukemia cutis: clinical features of 27 Mexican patients and a review of the literature. *Gac Med Mex* 2016; 152: 629-35.
8. Jiang X, Wang W, Zhang M. Leukemia cutis: an unusual presentation of acute lymphoblastic leukemia in a child. *Indian J Dermatol* 2015; 60: 636. doi: 10.4103/0019-5154.169153.
9. Chien AJ, Argenyi ZB, Colven RM, Kirby P. Acute lymphoblastic leukemia presenting with urticarial plaques and hypereosinophilia in a child. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51 Suppl: S151-5. doi: 10.1016/j.jaad.2004.04.018.
10. Bakhshi S, Sethuraman G, Singh MK and Arya LS. Atypical pyoderma gangrenosum as a manifestation of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Dermatol* 2005; 22: 543- 545. doi: 10.1111/j.1525-1470.2005.00136.x.
11. Anderson PC, Stotland MA, Dinulos JG, Perry AE. Acute lymphocytic leukemia presenting as an isolated scalp nodule in an infant. *Ann Plast Surg* 2010; 64: 251-253. doi: 10.1097/SAP.0b013e3181a5b5fe.
12. Jaing TH, Hsueh C, Chiu CH, Shih IH, Chan CK, Hung JJ. Cutaneous lymphocytic vasculitis as the presenting feature of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 555-557. doi: 10.1097/00043426-200210000-00012.
13. Ramakrishnan PG, Hoffmann MS, Pemmaraju N, Hu S, et al. Extramedullary B lymphoblastic leukemia/lymphoma (B-ALL/LBL): A diagnostic challenge. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014; 14 (4): e115-e118. doi: 10.1016/j.clml.2014.01.004.
14. Afzal A, Mingola P, Farooque U, Shabih S, et al. B-cell acute lymphoblastic leukemia presenting as leukemia cutis: A case report. *Cureus* 2020; 12 (10): e11032. DOI: 10.7759/cureus.11032
15. Shafer D, Wu H, Al-Saleem T, Reddy K, et al. Cutaneous precursor B-cell lymphoblastic lymphoma in 2 adult patients: clinicopathologic and molecular cytogenetic studies with a review of the literature. *Arch Dermatol* 2008; 144 (9): 1155-62.
16. Lin P, Jones D, Dorfman DM, Medeiros LJ. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma: a predominantly extranodal tumor with low propensity for leukemic involvement. *The Am J Surg Pathol* 2000; 24 (11): 1480-90. doi: 10.1097/00000478-200011000-00003.
17. Maitra A, McKenna RW, Weinberg AG, Schneider NR, Kroft SH. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma. A study of nine cases lacking blood and bone marrow involvement and review of the literature. *Am J Clin Pathol* 2001; 115 (6): 868-75. doi: 10.1309/Q5GV-3K00-WAC6-BBUB.
18. Hwa Jung Yook, Joon Ho Son, Yeong Ho Kim, Ju Hee Han, et al. Leukaemia cutis: Clinical features and outcomes of 56 patients. *Acta Derm Venereol* 2022; 102: adv00647. doi: 10.2340/actadv.102.1123.
19. Crazzolara R, Kreczy A, Mann G, Heitger A, et al. High expression of the chemokine receptor CXCR4 predicts extramedullary organ infiltration in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2001; 115 (3): 545-53. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.03164.x.
20. Guo R, Chai L, Chen L, Chen W, et al. Stromal cell-derived factor 1 (SDF-1) accelerated skin wound healing by promoting the migration and proliferation of epidermal stem cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2015; 51 (6): 578-85. doi: 10.1007/s11626-014-9862-y.
21. Nishiguchi MA, Spencer CA, Leung DH, Leung TH. Aging suppresses skin-derived circulating SDF1 to promote full-thickness tissue regeneration. *Cell Rep* 2018; 24: 3383-3392. doi: 10.1016/j.celrep.2018.08.054.
22. Tashiro K, Tada H, Heikler R, Shirozu M, Nakano T, Honjo T. Signal sequence trap: a cloning strategy for secreted proteins and type I membrane proteins. *Science* 1993; 261: 600-603. doi: 10.1126/science.8342023.
23. Zou YR, Kottmann AH, Kuroda M, Taniuchi I, Littman DR. Function of the chemokine receptor CXCR4 in haematopoiesis and in cerebellar development. *Nature* 1998; 393: 595-99. doi: 10.1038/31269.
24. Watson KM, 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: 218-221. doi: 10.1111/j.1365-2230.2005.02022.x.
25. Grunwald MR, McDonnell MH, Induru R, Gerber JM. Cutaneous manifestations in leukemia patients. *Semin Oncol* 2016; 43: 359-365. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2016.02.020>.