

# PIEL

## FORMACION CONTINUADA EN DERMATOLOGIA

www.elsevier.es/piel



### Caso clínico

## Afectación cutánea y ganglionar como manifestación de crisis blástica extramedular de leucemia mieloide crónica

### Cutaneous and nodal involvement of extramedullary blast crisis of chronic myeloid leukemia

María Élica Centurión<sup>a</sup>, Beatriz Di Martino Ortiz<sup>b,\*</sup>, José Zarza<sup>a</sup> y Alba Armoa<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Hematología, Cátedra de Dermatología, Hospital de Clínicas, Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Asunción, Paraguay

<sup>b</sup>Unidad de Dermatopatología, Cátedra de Dermatología, Hospital de Clínicas, Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Asunción, Paraguay

#### Introducción

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una enfermedad mieloproliferativa crónica, caracterizada por una intensa proliferación granulocítica con leucocitosis marcada. Las células que proliferan presentan casi siempre el cromosoma Philadelphia (Ph) y/o un reordenamiento del gen BCR/ABL, que es el reflejo de una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 y que da lugar a la síntesis de una proteína con actividad tirosinocinasa aumentada que es responsable de la enfermedad. La LMC evoluciona clásicamente por estadios que se presentan de forma consecutiva. Luego de una fase crónica de duración variable, se pasa habitualmente a la fase de aceleración y finalmente a una crisis blástica cuyo pronóstico es ominoso. La presencia de una crisis blástica inicial (CBI) es infrecuente, presentándose en aproximadamente el 5% de los pacientes al diagnóstico. Se caracteriza por un hemograma indicativo de LMC con más de 20% de blastos en sangre periférica o médula ósea o bien la presencia blastos más promielocitos  $\geq$  a 30% en sangre periférica o  $\geq$  50% en médula ósea. Otra característica de la CBI consiste en la infiltración blástica extramedular principalmente en ganglios, sistema nervioso central y otros órganos. La afectación de la piel es un evento extremadamente raro.

#### Caso clínico

Varón de 62 años de edad, procedente de medio rural, que consulta por un cuadro de un mes y medio de evolución de astenia, disnea de grandes esfuerzos, pérdida de peso aproximadamente 5 kg, sensación febril y agrandamiento de ganglios linfáticos cervicales, por lo que consulta al centro de salud donde le realizan un hemograma en el que se constató anemia e hiperleucocitosis, con formas intermedias de maduración de la serie mieloide por lo que lo derivan a nuestro hospital.

Al examen físico general presentó importante palidez de piel y mucosas. Se constató hepatomegalia a 5 cm del reborde costal derecho (RCD), esplenomegalia a 12 cm del reborde costal izquierdo (RCI), adenomegalias cervicales, axilares e inguinales de 2 a 3 cm de diámetro. Ausencia de dolor óseo y de púrpura.

El examen físico dermatológico reveló placas eritemato-violáceas sobreelevadas confluentes, no descamativas ni pruriginosas, de gran tamaño, de bordes irregulares y límites difusos, que afectan la espalda en su práctica totalidad (fig. 1).

Se solicitan los siguientes métodos auxiliares de diagnóstico: hemograma con hemoglobina de 98 g/l, hematocrito 0,30/l, glóbulos blancos  $485 \times 10^9/l$  (neutrófilos 38%, promielocitos 1,0%, mielocitos 20%, metamielocitos 21%, bandas 15%,

\* Autor para correspondencia.

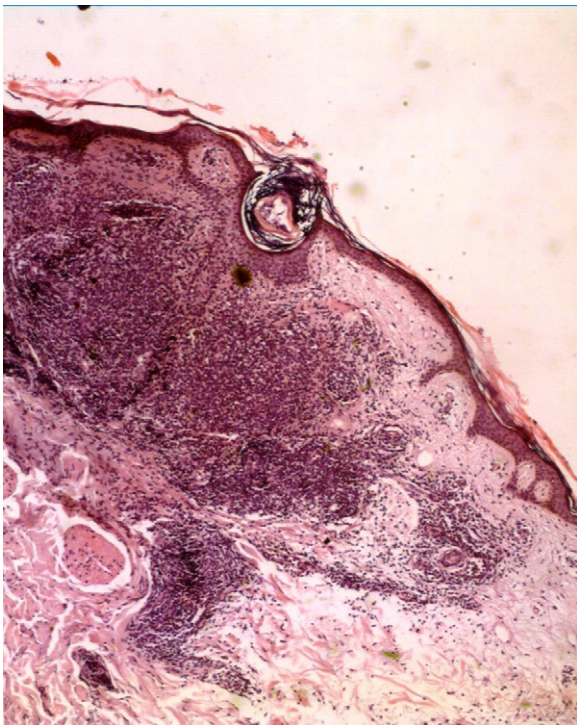


**Figura 1** – Se observa una erupción cutánea eritemato-violácea no descamativa, de bordes irregulares y límites difusos en la espalda.

blastos 4%, eritroblastos 2%), plaquetas:  $440 \times 10^9/\text{L}$ , reticulocitos 0,1%.

Aspirado de médula ósea con aumento de la relación mielo/eritroide, hiperplasia granulocítica en todos los estadios madurativos, blastos de 3,5% con morfología mieloides e hiperplasia megacariocítica (compatible con LMC en fase crónica).

Citogenética: presencia de cromosoma Philadelphia en el 70% de las células analizadas en sangre periférica y en el 90% de las células en médula ósea.



**Figura 2** – Porción superficial de la toma, donde se aprecia una epidermis sin alteraciones y un infiltrado dérmico superficial linfohistiocitario nodular (vagamente folicular) con acentuación perivascular y perianexial.

Biopsia ganglionar y de piel (figs. 2 y 3): ambas se fijan en formol neutro tamponado al 10%, se procesan de manera rutinaria y se colorean con HE y presentan hallazgos compatibles con infiltración masiva por blastos mieloides.

En función de estos hallazgos clínicos, de laboratorio, histológicos y citogenéticos se realiza el diagnóstico de LMCPH (+) en crisis blástica extramedular (ganglios y piel).

El paciente recibió tratamiento con hidroxiurea 2 g/día v.o. por 2 semanas, luego mesilato de imatinib (Glivec™) 600 mg/día v.o. de forma continuada, logrando la desaparición de la esplenomegalia, adenomegalias y de las lesiones de la piel (fig. 4), con normalización del hemograma (remisión completa hematológica).

## Comentarios

La LMC es un síndrome mieloproliferativo crónico de naturaleza clonal y fue la primera enfermedad maligna asociada con una lesión genética<sup>1</sup>.

Representa del 15 al 20% del total de leucemias y su incidencia en los países occidentales se estima en 1,5 casos por 100.000 habitantes por año. La edad media de aparición es de alrededor de 53 años y la incidencia máxima es entre los 30 y los 40. Predomina ligeramente en varones, con una relación de 1,3:1<sup>1</sup>.

La generación del gen de fusión BCR/ABL en la célula pluripotencial bajo condiciones de supervivencia inmunológica reducida es suficiente para iniciar la expansión del clon que modula el comportamiento de la enfermedad.

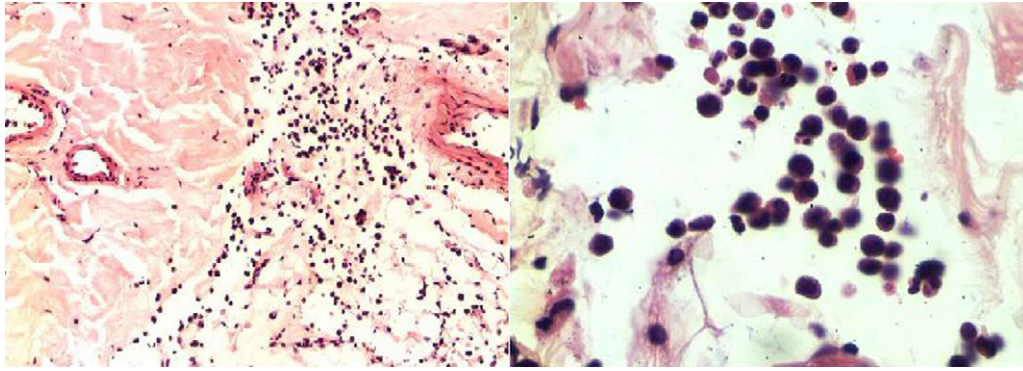
La misma se caracteriza por transitar a través de diferentes fases. Primero se desarrolla una fase crónica, caracterizada por la expansión de células mieloides con una maduración normal; el 90% de los pacientes se diagnostican en esta etapa y de ellos, el 15 o 20% son asintomáticos al diagnóstico.

De la fase crónica evoluciona a una etapa más agresiva que sigue dos grandes patrones clínico-hematológicos: la fase acelerada y la crisis blástica<sup>1,2</sup>.

La enfermedad extramedular puede ocurrir durante la fase crónica, en el contexto de una transformación blástica franca, o como un infiltrado tumoral aislado que anuncia una inminente crisis blástica. Su reconocimiento exige un cambio rápido un tratamiento más agresivo, similar al de las leucemias agudas.

La crisis blástica consiste en el paso, frecuentemente sin solución de continuidad, de la fase crónica a un cuadro semejante al de la leucemia aguda, con la invasión más o menos rápida por blastos de la médula ósea y la sangre periférica, pero a veces otros órganos pueden infiltrarse por blastos durante esta fase<sup>3,4</sup> y entre ellos se encuentran los ganglios linfáticos, el hueso, el sistema nervioso central y la piel<sup>5</sup>, aunque esta última de manera muy infrecuente, como ocurrió en nuestro paciente.

Las lesiones cutáneas específicas se presentan clínicamente como nódulos o placas, solitarias o múltiples, eritemato-violáceas rojo-marrones. Las áreas comunes de afectación son el cuero cabelludo, cara, tronco (anterior y posterior) y extremidades. Las lesiones hemorrágicas son frecuentes. En la mayoría de los casos las lesiones cutáneas específicas se desarrollan en la fase crónica de la leucemia.



**Figura 3 – En la porción profunda de la muestra, afectando al tejido celular subcutáneo, se apreciaban células pleomórficas maduras e inmaduras de la serie granulocítica.**



**Figura 4 – Tras 2 meses de tratamiento se observa resolución completa de las lesiones cutáneas.**

En raras ocasiones, los infiltrados leucémicos de la piel preceden la afectación blástica de sangre periférica y médula ósea.

Histopatológicamente se observa un infiltrado nodular o difuso, moderado a denso, en dermis con extensión a la grasa subcutánea. La epidermis se halla preservada. Los infiltrados suelen tener acentuación perivascular y perianaxial. Un hallazgo característico es la presencia de células atípicas entre los haces de colágeno. En la LMC, el infiltrado es pleomórfico y dominado por células maduras e inmaduras de la serie granulocítica.

Durante la CB, los blastos pueden tener ausencia, débil o fuerte expresión de actividad de mieloperoxidasa, pero van a tener antígenos asociados con diferenciación mieloide, monocítica (CD13, CD14, CD15, CD33, etc.), megacariocítica (CDw41, CD61) y/o eritroide (glicoforina, hemoglobina A). De manera no muy infrecuente los blastos mieloides expresan uno o más antígenos linfoides. La mayoría de los casos de CB linfoblásticas son precursores linfoblastos B (positivos para CD10, CD19, CD34 y TdT y negativos para sIg), pero casos de precursores de origen T también pueden ocurrir (CD3, cCD3, CD7, TdT, etc.). En muchos casos de CB linfoide, uno o más antígenos mieloides se co-expresan en los blastos. Rara vez, blastos linfoides y mieloides co-existen simultáneamente, pero se han descrito casos<sup>6</sup>.

El tratamiento dependerá de la fase en que se encuentra la enfermedad.

Inicialmente se realiza con (quimioterapia) por vía oral e (inmunoterapia), tratando de controlar la gran leucocitosis.

Aquellos pacientes que se encuentran en la fase de aceleración o de transformación a una leucemia aguda deberán recibir tratamientos más agresivos.

Una vez la enfermedad se ha controlado, el tratamiento a seguir dependerá de la edad del paciente. Los pacientes jóvenes con donante de médula ósea pueden recibir un, dado que es el único tratamiento curativo. En los pacientes mayores o quienes no dispongan de un donante de médula ósea puede valorarse la realización de un.

Actualmente se utiliza el mesilato de imatinib (Glivec™) para la LMC ya que la mayoría de los pacientes presentan respuesta hematológica completa al tratamiento con baja toxicidad lo que mejora su supervivencia y calidad de vida. Se puede utilizar en todas las fases de la enfermedad<sup>7,8</sup>.

A pesar de una búsqueda bibliográfica exhaustiva hemos encontrado muy pocos casos donde se observaron cambios clínicos similares a los publicados en este artículo, es decir, afectación extramedular, específicamente cutánea durante la fase de crisis blástica. En uno de ellos la erupción cutánea anunció un cambio clínico agresivo de la enfermedad, como en nuestro caso<sup>9-11</sup>.

En conclusión, la LMC se manifiesta en fase crónica (95%), luego de unos años evoluciona a la fase acelerada y luego de pocos meses a la crisis blástica, que es indistinguible de una leucemia aguda que puede ser mieloide o linfoide. Lo que es relativamente raro (< 5%) es la crisis blástica inicial, que esta crisis blástica inicial sea extramedular, y más raro aún es la afectación de la piel, como ocurrió en nuestro paciente. Podemos decir que el presente caso confirma la utilidad de la biopsia de la piel para casos similares para predecir la evolución de la enfermedad. También queremos destacar la extraordinaria respuesta al tratamiento.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Melo J, Hughues TP, Apperly JF. Chronic myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2003;17:132-52.



2. Goldman J, Chronic myeloid leukemia. Past, present and future. *Sem Hematol.* 2003;40:1-3.
3. Nagarajarao HS, Akhtar I, Heard K, Baliga M. Unusual presentation of chronic myelogenous leukemia as multiple skin chloromas: report of a case with clinical and cytologic correlation. *Acta Cytol.* 2009;53:235-8.
4. Kawakami K, Kiyosaki M, Amaya H, Nakamaki T, Hino K, Tomoyasu S. Undifferentiated blastic cell crisis of chronic myelogenous leukemia with myeloblastic tumor in the skin. *RinshoKetsueki.* 2000;41:334-40.
5. Inverardi D, Lazzarino M, Morra E, Bernasconi P, Merante S, Canevari A, et al. Extramedullary disease in Ph'-positive chronic myelogenous leukemia: frequency, clinical features and prognostic significance. *Haematologica.* 1990;75:146-8.
6. Nair C, Chopra H, Shinde S, Barbhaya S, Kumar A, Dhond S, et al. Immunophenotype and ultrastructural studies in blast crisis of chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* 1995;19:309-13.
7. Uziel O, Fenig E, Nordenberg J, Beery E, Reshef H, Sandbank J, et al. Imatinibmesylate (Gleevec) down regulates telomerase activity and inhibits proliferation in telomerase-expressing cell lines. *Br J Cancer.* 2005;92:1881-91.
8. Latagliata R, Breccia M, Carmosino I, Sarlo C, Montefusco E, Mancini M. et al. Elderly patients with Ph+chronic myelogenous leukemia (CML): results of imatinib mesylate treatment. *Leuk Res.* 2005;29:287-91. Erratum in: *Leuk Res.* 2005;29:1099.
9. Pozo-Román T, Menárguez-Palanca FJ, Gómez-Pineda A, González-Herrada CM, Lázaro-Ochaita P. Specific cutaneous involvement in the course of chronic myelomonocytic leukemia simultaneously with blastic leukemic transformation Report of a case with histologic and cytochemical study. *J Am Acad Dermatol.* 1985;12:943-8. Pt 2.
10. Abruzzese E, Cantonetti M, Morino L, Orlandi G, Tendas A, Del Principe MI, et al. CNS and cutaneous involvement in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib in hematologic complete remission: two case reports. *J Clin Oncol.* 2003;21:4256-8.
11. 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 diagnostic criteria. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:966-78. Pt 1.