

Ver de Fora para Dentro: Um Caso de Leucemia Cutis no Contexto de Leucemia Linfoide Crónica

Look from Outside In: A Case of Leukemia Cutis in the Context of Chronic Lymphoid Leukemia

Mariana Assis Rocha^{1*}, Ermelindo Tavares²

*Autor Correspondente/Corresponding Author:

Mariana Assis Rocha [marianaassrocha@gmail.com]

ORCID iD: 0009-0006-3584-3691

RESUMO

A leucemia linfoide crónica é a leucemia mais comum nos países ocidentais, manifestando-se em média aos 70 anos. A sua etiologia não é conhecida, mas pensa-se que os fatores genéticos e ambientais poderão ter influência. Doente do sexo masculino, 68 anos, com antecedentes de leucemia linfoide crónica com 2 anos de evolução. Iniciou há cerca de 6 meses, quadro de lesões papulares no couro cabeludo e face. Realizou biópsia com resultado histológico compatível com leucemia *cutis*.

A leucemia *cutis* é caracterizada pela infiltração neoplásica a nível cutâneo. A sua prevalência varia em função do tipo de leucemia associado, podendo apresentar-se de múltiplas formas e em diversas localizações. Apesar da leucemia linfoide crónica ser a leucemia mais comum a nível mundial, a leucemia *cutis* é mais frequente na leucemia mieloide aguda. Por ser uma manifestação sistémica de mau prognóstico, é importante que a tenhamos em consideração.

PALAVRAS-CHAVE: Leucemia Linfocítica Crónica de Células B; Neoplasias da Pele

ABSTRACT

Chronic lymphoid leukemia is the most common leukemia in Western countries, appearing at an average age of 70 years. Its etiology is not known, but it is thought that genetic and environmental factors may have an influence.

Male, 68 years old, with a 2-year history of chronic lymphoid leukemia. It started about 6 months ago, with papular lesions on the scalp and face. A biopsy was performed with a histological result compatible with leukemia *cutis*.

Leukemia *cutis* is characterized by a neoplastic infiltration on the skin. Its prevalence varies depending on the type of leukemia associated, and it can present in multiple ways and in different locations. Although chronic lymphoid leukemia is the most common leukemia worldwide, leukemia *cutis* is more frequent in acute myeloid leukemia. Since it is a systemic manifestation of poor prognosis, it is important that we take it into account.

KEYWORDS: Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell; Skin Neoplasms

1. USF Samora Correia, Samora Correia, Portugal. 2. Serviço de Dermatologia, Hospital Vila Franca de Xira, Vila Franca de Xira, Portugal.

Recebido/Received: 2023/02/16 - Aceite/Accepted: 2023/11/23 - Publicado online/Published online: 2024/01/17

© Author(s) (or their employer(s)) and Gazeta Médica 2024. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use. © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Gazeta Médica 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

INTRODUÇÃO

A leucemia define-se como uma proliferação neoplásica descontrolada de células hematopoiéticas na medula óssea, que posteriormente invadem o sangue periférico e outros tecidos.^{1,2}

A leucemia linfóide crônica (LLC) é a leucemia mais comum nos países ocidentais, manifestando-se em média aos 70 anos de idade, com uma grande variabilidade clínica. É extremamente rara em crianças, sendo mais comum no sexo masculino, e tendo um curso indolente.^{3,4} Quando presente em mulheres parece ter um curso mais agressivo.³ A sua etiologia não é conhecida, mas pensa-se que os fatores genéticos⁵ e ambientais (como exposição a diversos químicos, radiação e tabaco) possam ter um papel importante, estando descrita a duplicação de risco de desenvolvimento de doença em familiares de primeiro grau de indivíduos com LLC.³ O diagnóstico estabelece-se através do hemograma, esfregaço de sangue periférico, imunofenotipagem de linfócitos B, com expressão de antigénio CD5, assim como outros marcadores típicos de células B. Estas células proliferam na sua forma madura, mas disfuncional, acumulando-se no sangue, medula óssea, nódulos linfáticos e baço.^{3,4} O diagnóstico definitivo requer a presença de $\geq 5000/\mu\text{L}$ linfócitos B no sangue periférico pelo menos durante 3 meses. A clonalidade dos linfócitos B necessita de ser confirmada por citometria de fluxo. Apenas os pacientes com doença ativa e sintomática ou com estádios avançados específicos requerem terapêutica,⁴ no entanto o início precoce *versus* tardio da terapêutica parece não ter impacto significativo nas taxas de sobrevivência. As terapêuticas disponíveis de momento, não permitem a cura da doença, com exceção do transplante alogénico de células hematopoiéticas. A esperança média de vida atual é de 10 anos (podendo variar entre 2 e >20 anos). São fatores de bom prognóstico: mutação da região variável da cadeia pesada da imunoglobulina, deleção 13q, pouca expressão de ZAP-70 e baixos níveis de CD38 na citometria de fluxo. São fatores de mau prognóstico: tempo de duplicação de linfócitos inferior a 12 meses, deleções 17p e 11q, linfadenopatias em múltiplas cadeias linfáticas, hepatoesplenomegália, anemia e trombocitopenia.⁴

CASO CLÍNICO

Utente do sexo masculino, 68 anos, caucasiano, com antecedentes de dislipidemia e hipertensão arterial medicada com atenolol 100 mg, bem como leucemia linfóide crônica de células B CD38-, estadio A/O (nas classificações Binet/Rai) – baixo risco, diagnosticada

há cerca de 2 anos, com seguimento em consulta de Hematologia, sem qualquer intervenção terapêutica anterior ou atual. Na imunofenotipagem de sangue periférico identificou-se população patológica de linfócitos B, monoclonal, Kapa +, de intensidade de fluorescência débil, em 97% de todos os linfócitos B da amostra, representando globalmente 55% da celularidade total. A população patológica expressa CD19+, CD20+ heterogéneo, CD5+ homogéneo débil, CD23+ homogéneo, CD79b-, CD38-, CD11c-/+ débil, CD25-/+, CD103-, CD10-, CD200+ homogéneo forte, CD43 débil, IgM-, CD31+ débil, CD22-+ (67%) débil, CD27+ homogéneo, CD45+. A nível familiar destaca-se mãe com cancro cutâneo que não sabe especificar. Sem alergias medicamentosas.

Foi solicitada observação por dermatologia por quadro de lesões papulares em forma de cúpula no couro cabeludo e face, com 6 meses de evolução, de resto assintomáticas. À observação destacam-se lesões arredondadas, eritemato-rosadas, brilhantes, bem delimitadas, com diâmetros entre 1-6 mm, e de consistência duro-elástica. Bom estado geral, sem adenopatias periféricas, sem organomegalias intra-abdominais e sem lesões suspeitas noutras localizações. Dermatoscopia com vasos atípicos e glóbulos rosados dispersos nas lesões supramencionadas.

Realizou biópsia das lesões cutâneas, com o seguinte resultado histológico: “Expansão da derme e do tecido celular subcutâneo por população linfóide em toalha, com predomínio de célula pequena com algumas células linfóides de tamanho intermédio, que focalmente permeiam alguns anexos cutâneos, mas não ulcera a epiderme. Raras figuras mitóticas e de apoptose. Estudo imunohistoquímico: população linfóide com expressão de CD20 e CD5, na ausência de expressão *cyclina* D1. Expressão CD3 em linfócitos T locais. Compatível com envolvimento do processo linfoproliferativo com predomínio de células pequenas, de tipo LLC (leucemia linfóide crônica)”, globalmente denominado de leucemia *cutis* (Fig. 1).

Após consulta de Hematologia com resultados analíticos dentro do esperado, optou por não realizar qualquer tipo de tratamento.

DISCUSSÃO

As manifestações dermatológicas das leucemias podem ser específicas e inespecíficas. As inespecíficas são observadas com maior frequência, estando presentes em mais de 40% dos pacientes com leucemia, e resultam principalmente da manifestação das citopenias e reação a drogas, destacando-se as púrpuras,



FIGURA 1. Leucemia cutis.

petéquias e equimoses, o prurido generalizado, eritrodermia exfoliativa, pioderma gangrenoso, síndrome de *sweet*, eritema multiforme, urticária, hiperpigmentação, erupções morbiliformes não específicas, e infecções oportunistas como as micoses cutâneas, *herpes zoster* e úlceras crônicas secundárias a *herpes simplex*.⁶⁻⁸

As manifestações específicas resultam da infiltração de leucócitos neoplásicos no tecido cutâneo denominando-se leucemia *cutis* (LC), sendo de especial interesse o seu diagnóstico por ter implicações prognósticas importantes (mortalidade de ~80% um ano após o diagnóstico).^{1,6} A sua prevalência varia entre 3%-30%, em função do tipo de leucemia a que está associada, sendo mais frequente em idade pediátrica.^{1,7} O mecanismo exato pelo qual ocorre a migração de células neoplásicas para a pele não é conhecido, apesar de existirem algumas teorias.⁹

Existem diversos subtipos de leucemia envolvendo a pele, nomeadamente as doenças mieloides/monocíticas e as patologias linfoproliferativas (leucemias/linfomas de células B e leucemias/linfomas de células T).⁹

Apesar da LLC ser a leucemia mais comum a nível mundial, a LC é mais frequente na leucemia mieloide aguda (LMA), principalmente nos subtipos com componente monocítico.² Na prática clínica, os casos de LMA e LLC representam respetivamente, 13% e 8% do total de casos de LC.⁹ Na maioria dos casos, é impossível deduzir qual o tipo de leucemia subjacente a partir das lesões cutâneas que os pacientes apresentam.¹⁰

Na idade pediátrica, a leucemia linfoblástica aguda/linfoma linfoblástico (LLA/LBL) é a neoplasia mais comum nesta faixa etária. Apesar disso, o tipo de leucemia mais associado a LC é a LMA (representando 74% dos casos, *versus* os 16% da LLA).⁸ Crianças com leucemia congénita desenvolvem LC em 25%-30% dos casos, e nestas circunstâncias, a presença desta invasão cutânea não parece representar um pior prognóstico.^{7,9}

Nos pacientes com síndrome mielodisplásico, o envolvimento da pele pode ser a primeira manifestação de uma transformação em leucemia.²

A LC pode apresentar-se de várias formas clínicas, desde máculas, pápulas e nódulos, a úlceras e placas.

Podem ainda ser localizadas ou disseminadas, únicas ou múltiplas, e podem afetar qualquer parte do corpo.^{2,9} As lesões mais comuns bem como as localizações mais frequentes variam de acordo com a literatura, porém as mais reportadas são as pápulas, máculas e nódulos no tronco, cabeça e extremidades, podendo ter coloração violácea ou castanha-avermelhada ou aspeto hemorrágico.^{2,6-9} Quando as lesões ocorrem na face, a transição de eritema para estágio de placa ou nódulo, pode dar origem a *fácies leonina*, por espessamento da pele do couro cabeludo, das zonas malares e das sobrancelhas.^{6,8}

O diagnóstico pode ser feito durante (~30%), após (mais comum) ou antes do diagnóstico hematológico (~10% - denominando-se leucemia *cutis* aleucémica).

Quando existe clínica cutânea, habitualmente existe concomitantemente o envolvimento de outras estruturas extramedulares (especialmente a nível do sistema nervoso central). Este diagnóstico representa assim, não só um estágio de doença avançada, como está associado a um mau prognóstico, tornando imperativa a investigação de envolvimento extramedular adicional.^{1,2,7,9}

O facto de ter numerosas manifestações clínicas torna os resultados anatomopatológicos e imunohistoquímicos essenciais para o diagnóstico.^{2,10}

Histologicamente, a biópsia demonstra infiltrados nodulares ou difusos na derme e/ou no tecido subcutâneo, apesar das leucemias de células T poderem ter algum epidermotropismo.⁹

Quando associada a LLC, a maioria dos pacientes estão assintomáticos ao diagnóstico, apresentando habitualmente linfadenopatias. No entanto, aproximadamente 10% podem apresentar-se com sintomas B, e 20%-50% com hepatoesplenomegália.¹¹

À observação destas lesões, podemos pensar em múltiplos diagnósticos diferenciais como é o caso das metástases, linfomas, sarcoma de Kaposi, erupções secundárias a drogas, exantemas virais, sífilis, pitiríase rósea, vasculite, epidermólise bolhosa autoimune, eritrodermia idiopática, lúpus eritematoso e fibromatose gengival idiopática.⁶

O tratamento da LC é o tratamento da doença de base,^{2,10} normalmente através da quimioterapia e terapêuticas locais.⁷

Em suma, é importante ter em conta o diagnóstico de LC, por ser uma manifestação sistémica de mau prognóstico e agressividade, com pacientes em risco de recaída mesmo após esquemas de quimioterapia intensivos, tendo a sua maioria uma esperança média de vida inferior a um ano.^{6,8}

DECLARAÇÃO DE CONTRIBUIÇÃO /CONTRIBUTORSHIP STATEMENT

MR: Escrita e revisão do artigo

ET: Revisão do artigo

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada

MR: Writing and article review

ET: Review of the article

All authors approved the final version to be published

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

CONSENTIMENTO: Consentimento do doente para publicação obtido.

PROVENIÊNCIA E REVISÃO POR PARES: Não comissionado; revisão externa por pares.

ETHICAL DISCLOSURES

CONFLICTS OF INTEREST: The authors have no conflicts of interest to declare.

FINANCING SUPPORT: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

CONFIDENTIALITY OF DATA: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

PATIENT CONSENT: Consent for publication was obtained.

PROVENANCE AND PEER REVIEW: Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERÊNCIAS

- 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:e65-9.
- 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 Med Mex.* 2016;152:703-10.

3. Mukkamalla SKR, Taneja A, Malipeddi D, Master SR. Chronic Lymphocytic Leukemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2023.
4. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol*. 2019;94:1266-87. doi: 10.1002/ajh.25595.
5. Delgado J, Nadeu F, Colomer D, Campo E. Chronic lymphocytic leukemia: from molecular pathogenesis to novel therapeutic strategies. *Haematologica*. 2020;105:2205. doi: 10.3324/haematol.2019.236000.
6. Saldívar Alarcón FJ, Burgo Fernández JL del. Leucemia Cutis. *Rev Clínica Med Fam*. 2012;5:206-8.
7. Cho-Vega JH, Medeiros LJ, Prieto VG, Vega F. Leukemia cutis. *Am J Clin Pathol*. 2008;129:130-42. doi: 10.1309/WYACYWF6NGM3WBRT.
8. Osmola M, Gierej B, Kłosowicz A, Waszczuk-Gajda A, Basak GW, Jędrzejczak WW, et al. Leukaemia cutis for clinicians, a literature review. *Postep Dermatol Alergol*. 2021;38:359-65. doi: 10.5114/ada.2021.107923.
9. Parsi M, Go MS, Ahmed A. Leukemia Cutis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2023.
10. Gasparini KT, Guariento KN, Nai GA, Bressa RC, Bressa JA, de Abreu MA. Infiltração por leucemia mieloide aguda na pele: relato de caso. *Diagn Tratamento*. 2028;23:85-9.
11. Aldapt MB, Yassin MA. Leukemia Cutis as an Early Presentation or Relapsing Manifestation of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Acta Biomed Atenei Parm*. 2021;92:e2021192-e2021192.