

Presentación clínica de patologías no malignas que simulan leucemia cutis: a propósito de dos casos

Catrian Sotelo^a , Andrea B. Cervini^b , Eliana Cella^b, María L. Galluzzo^c, Jorge Rossi^d, Patricia Rubio^e, María S. Felice^f 

RESUMEN

La infiltración cutánea por células leucémicas conocida como *leucemia cutis* es una presentación infrecuente de esta patología y constituye un desafío diagnóstico.

Los diagnósticos como infecciones, otras patologías neoplásicas con afectación cutánea y los trastornos histiocíticos, entre otros, constituyen los principales diagnósticos diferenciales, ya que configuran un escenario pronóstico y terapéutico diferente.

Se presentan dos pacientes que fueron diagnosticados inicialmente como *leucemia cutis*, cuyo diagnóstico final fue de patologías no malignas.

Palabras clave: enfermedades de la piel; diagnóstico diferencial; xantogranuloma juvenil; histiocitosis.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02796>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02796.eng>

Cómo citar: Sotelo C, Cervini AB, Cella E, Galluzzo ML, et al. Presentación clínica de patologías no malignas que simulan leucemia cutis: a propósito de dos casos. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(5):e202202796.

^a Servicio de Hematología y Oncología Infantil; ^b Servicio de Dermatología Pediátrica; ^c Servicio de Anatomía Patológica; ^d Sector de Inmunología Celular; ^e Sector de Biología Molecular; ^f Sector de Leucemias y Linfomas, Servicio de Hematología y Oncología Infantil; Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Catrian Sotelo: catrisotelo@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 27-7-2022

Aceptado: 20-12-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La *leucemia cutis* es una patología infrecuente y se puede asociar a diferentes tipos de leucemia. En la leucemia mieloblástica aguda (LMA), un 30 % de los casos presentan manifestaciones extramedulares asociadas con mayor frecuencia a la variante monoblástica (FAB M5) con o sin compromiso medular asociado.¹ La incidencia es mayor en la población neonatal y durante el primer año de vida: esta forma de presentación asciende hasta un 50 % y suele asociarse a síndromes genéticos, como las trisomías 21,13 y 9, y el síndrome de Bloom.² Las lesiones cutáneas aparecen con mayor frecuencia después del diagnóstico hematológico, son concomitantes hasta en un 30 % y anteriores en menos del 10 %.^{3,4}

Se desconoce la causa por la que se da la migración de las células leucémicas a la piel. Una de las hipótesis sostiene que hay migración impulsada por el receptor 4 de citocinas, el cual presenta una sobreexpresión aberrante en los blastos, atrayéndolos hacia este sitio.³ Es importante tener en cuenta que las leucemias de los pacientes menores de un año frecuentemente presentan hiperleucocitosis y compromiso extramedular que se manifiesta como organomegalias, afectación de piel y/o sistema nervioso central (SNC).⁵ La presencia de compromiso de piel no influye en el pronóstico de la enfermedad, que es desfavorable; alcanza según las series más representativas tasas de supervivencia del 20-30 %.^{6,7} Además, se describe

que, cuando se observa compromiso cutáneo, la incidencia de la afectación a nivel del SNC es frecuente, como expresión de diseminación de la enfermedad.^{3,7,8}

Los diagnósticos como infecciones, otras patologías neoplásicas con afectación cutánea y los trastornos histiocíticos, entre otros, constituyen los principales diagnósticos diferenciales ya que configuran un escenario pronóstico y terapéutico diferente.

CASO CLÍNICO N.º 1

Paciente varón de 5 meses sin antecedentes de relevancia que consultó en su hospital de origen por múltiples pápulas y tumores de consistencia duro-elástica de 1-2 cm de diámetro, rosados, homogéneos, distribuidos en cuero cabelludo, cara, dorso y área del pañal, no dolorosos, de 2 meses de evolución (*Figura 1*).

Se solicitó hemograma, que presentó recuento de leucocitos normal con predominio linfocitario. Se realizó biopsia de una lesión dorsal, que informó infiltración mononuclear dérmica, con Ki67 30-40 % e inmunohistoquímica (IHQ) diagnóstica de proliferación mielo-mononuclear. La citometría de flujo fue positiva para HLA-DR, CD14, CD64, CD13 y CD11b, marcadores mielo-monocíticos.

Con sospecha inicial de *leucemia cutis*, consultó en nuestra institución, donde se realizó punción aspiración de médula ósea (MO) y se descartó infiltración leucémica, con análisis de transcripción reversa seguida de reacción

FIGURA 1. Fotografías del caso número 1. Se pueden observar pápulas y tumores eritemato-anaranjados en la región cefálica (a), tronco (b) y axila (c)



en cadena de la polimerasa (RT-PCR) para descartar alteraciones del gen *KMT2A*, frecuentes en pacientes menores de 1 año con leucemia aguda, que resultaron negativos. Se realizó revisión del taco de anatomía patológica y nueva biopsia de piel, que mostró dermis con histiocitos xantomizados con células gigantes multinucleadas, e IHQ positiva para CD68 en los histiocitos; se confirmó el diagnóstico de xantogranuloma juvenil diseminado (XJD) (Figura 2).

Se realizaron estudios de estadificación y se encontró compromiso renal, pulmonar y hepático como manifestaciones de la forma diseminada de la enfermedad. El paciente inició tratamiento según el protocolo colaborativo internacional de la Histiocyte Society (LCH-IV). Actualmente, se encuentra en mejoría pero con enfermedad activa.

CASO CLÍNICO N.º 2

Paciente varón de 11 meses con antecedente de dermatitis atópica, que consultó por fiebre y neutropenia asociadas a nódulos subcutáneos rosados, no dolorosos, de 1 cm de diámetro, localizados en región cefálica y miembros superiores, de 5 meses de evolución.

Previamente, en otro centro se realizó biopsia de una lesión que informó *leucemia cutis*. Se realizó revisión del taco que mostró proliferación mielóide dermo-hipodérmica, con expresión de lisozima, positividad intensa para CD68 y CD43 focal (Figura 3). Se agregaron determinaciones IHQ, se encontró HLA DR y CD34 negativos, lo cual desestimó el diagnóstico de leucemia, que también fue descartado por citometría de flujo.

Se realizaron simultáneamente punciones de

MO, cuyo informe histológico mostró aumento de la trama reticulínica, hemofagocitosis y freno madurativo mielóide, sin células neoplásicas. Se descartaron alteraciones moleculares asociadas a leucemia por RT-PCR.

Dada la disminución de precursores mieloides, se realizó el estudio de fallos medulares y se encontró déficit de hierro y vitaminas D y B12. Se realizó secuenciación del gen *ELANE* y *SDBS*, sin encontrarse alteraciones génicas con implicancia fenotípica; estudio de longitud telomérica que fue normal, test de diepoxibutano negativo y Next Generation Sequencing (NGS) que no mostró variantes de ADN compatibles con el cuadro del paciente. También se descartaron inmunodeficiencias.

El niño recibió factor estimulante de colonias (GM-CSF) con buena respuesta. Actualmente, no presenta neutropenia y las lesiones cutáneas se encuentran resueltas.

DISCUSIÓN

Se presentaron dos casos en los cuales la hipótesis diagnóstica inicial fue de *leucemia cutis*, patología infrecuente que se asocia en este grupo etario a LMA y en la cual el 30-50 % presenta manifestaciones extramedulares asociadas a la variante FAB M5.¹⁻⁴ Ambos pacientes presentaban edades en el rango de mayor incidencia de esta patología, sin embargo, es importante tener en cuenta que las leucemias en lactantes suelen presentarse con hiperleucocitosis, asociadas o no a leucostasis y compromiso extramedular, que se manifiesta por la infiltración de hígado, bazo, piel y SNC.⁵⁻⁷ Al examen histopatológico se presenta un infiltrado denso de células inmaduras dentro de acúmulos

Figura 2. Anatomía patológica del caso número 1. En (a) se observa una proliferación celular densa en dermis reticular (hematoxilina-eosina, objetivo de campo). En (b) se observan células de mediano tamaño, con citoplasma eosinófilo con finas vacuolas (hematoxilina-eosina, objetivo 40X) que son positivas para CD163 (c), que evidencian la naturaleza histiocítica de la lesión

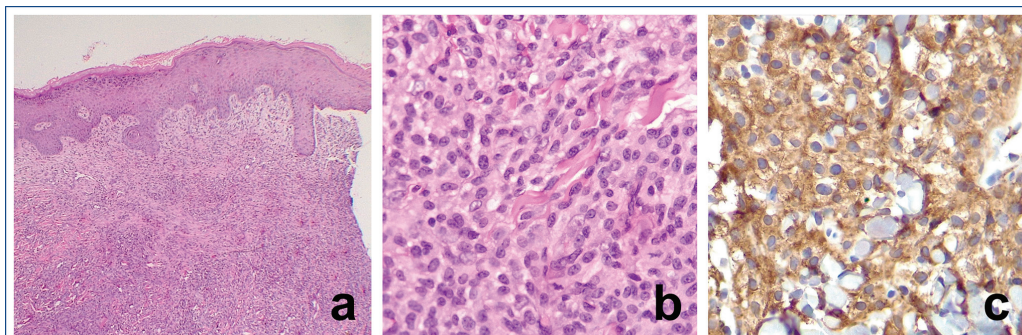
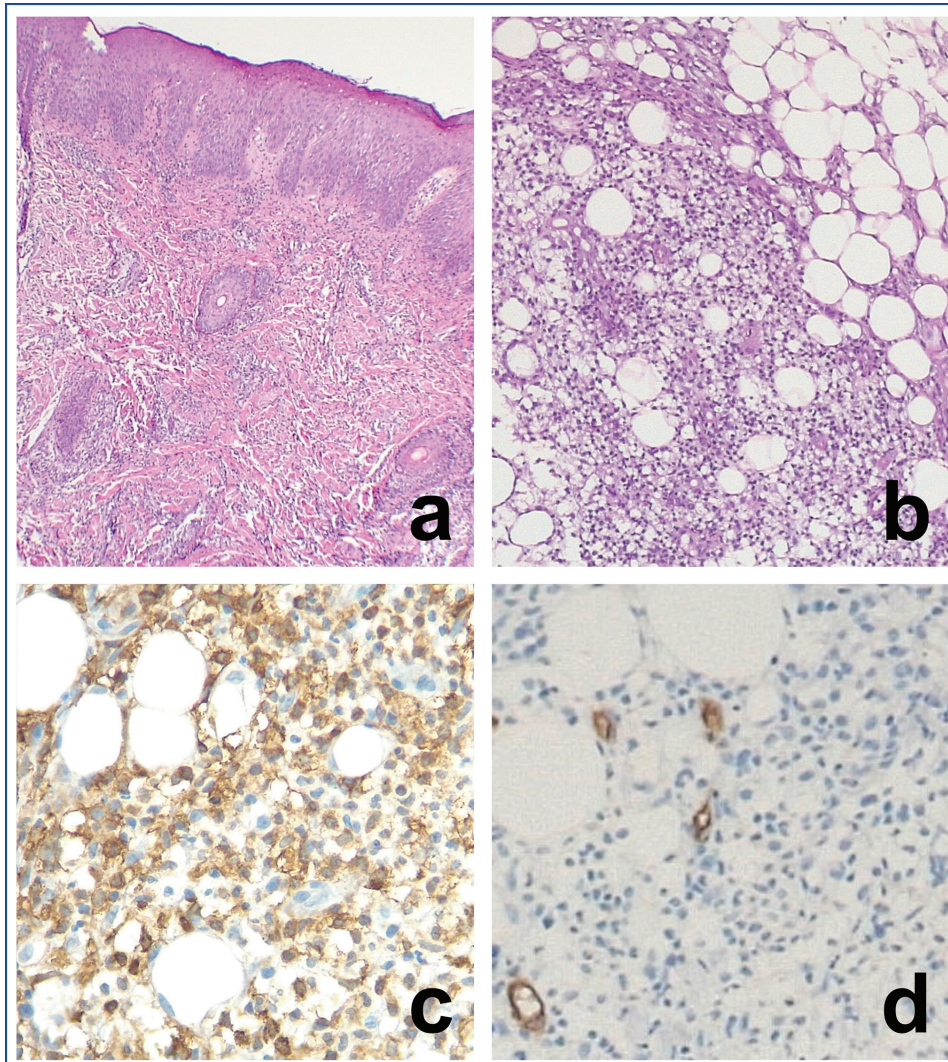


Figura 3. Anatomía patológica del caso número 2. Se puede observar en (a) y en (b) piel con infiltración celular densa, más evidente en hipodermis que incluye linfocitos maduros y en maduración (hematoxilina-eosina, objetivo de campo). En (c) se observa que las células infiltrativas son positivas para mieloperoxidasa, mientras que son negativas para CD34 (d). La marcación positiva en (d) corresponde al endotelio vascular



de colágeno en la dermis reticular y vasculitis. Dadas estas características, es probable que se presente coagulación intravascular (CID), que afecta el estado general.⁸

En los casos presentados, el estado clínico de ambos pacientes era bueno, no presentaban recuento leucocitario elevado, organomegalias, ni signos de CID.

La presencia de compromiso cutáneo no influye en el pronóstico de la leucemia, que es desfavorable; alcanza según las series más representativas tasas de supervivencia del 20-

30 %.^{6,7} Además, cuando se observa compromiso cutáneo, la incidencia de la afectación a nivel del SNC es frecuente.^{7,8} El método estándar de oro para el diagnóstico es la biopsia de las lesiones con IHQ y estudio de biología molecular para detectar reordenamientos del gen *KMT2A* (previamente llamado gen *MLL*) el cual transloca con el gen *MLL3* generando el transcrito de fusión *KMT2A-MLL3*t(9;11)(p21.3;q23.3), y se asocia a LMA M5 *de novo* en menores de un año, lo que configura un pronóstico desfavorable, con una mortalidad del 80 % al año del diagnóstico.^{7,8}

Las biopsias de ambos pacientes presentaron infiltrados mononucleares con IHQ, CFM y estudio de biología molecular negativos.

Es importante tener en cuenta patologías que presentan similitud clínica con la *leucemia cutis*: en el caso 1, el diagnóstico fue XGJ, patología histiocitaria que corresponde al grupo "C" de histiocitosis (solo afectación cutánea) o al grupo "L" (afectación de otros órganos). Las características histológicas son idénticas: se observan histiocitos xantomizados y células gigantes tipo Touton y tipo cuerpo extraño. El origen de estas células es desconocido, aunque se postula que comparten características con los macrófagos dérmicos, ya que expresan factor XIIIa. Con IHQ se observa que los histiocitos expresan CD68 (100 %), vimentina, factor XIIIa (99 %) y lisozima, y son negativos para CD34, actina muscular lisa, S-100, CD1a y langerina. Los hallazgos moleculares encontrados en pacientes pediátricos incluyen mutaciones activantes de la vía MAPcinasa (proteincinasas activadas por mitógenos) (*BRAF V600*), fusiones de *NTRK 1* y mutaciones en *MAP2K1* y *CSF1R*⁹.

Clínicamente, el XGJ se presenta como una lesión pápulo-nodular única o múltiple, de color rosado o amarillento, asintomática, localizada en cualquier región corporal en pacientes de entre 6 meses y 2 años.¹⁰ La forma diseminada de la enfermedad es excepcional; la cámara anterior ocular es la localización extracutánea más frecuente; sigue en frecuencia pulmón, hígado, meninges, bazo y testículo.¹¹ Se trata de una patología benigna y, en general, no requiere tratamiento, sin embargo, si se presenta compromiso sistémico, se puede utilizar un esquema de corticoides y vinblastina.¹²

En el caso 2 el paciente presentó neutropenia asociada. Esto motivó inicialmente la búsqueda de causas secundarias, como infecciones, principalmente del grupo TORCH, que se manifiestan con hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia y el aspecto *blueberry muffin syndrome* con nódulos subcutáneos azulados.¹³ Otro diagnóstico diferencial en lactantes con compromiso cutáneo y del hemograma es el neuroblastoma, tumor maligno que desde la presentación congénita hasta los 18 meses puede implicar compromiso cutáneo en un 2 % y asocia compromiso de MO.¹⁴ Sin embargo, otra característica importante en esta patología es el compromiso hepático por infiltración, situación que genera frecuentemente dificultad respiratoria restrictiva y condiciona el estado general del

paciente, que en este caso era bueno.

Por último, en relación con el compromiso cutáneo en errores innatos de la inmunidad, se describe de forma infrecuente la presencia de nódulos fríos asociados a la inmunodeficiencia común variable, la grave combinada y los síndromes granulomatosos crónicos.¹⁵ En este niño, el antecedente de dermatitis atópica y neutropenia obligaron a descartar esta entidad. Además, se realizó el estudio del fallo medular mielóide con estudios de complejidad creciente, desde la búsqueda de malabsorción, intoxicaciones e inmunodeficiencias, hasta la secuenciación genómica.

En ambos pacientes fue fundamental el abordaje interdisciplinario para llegar al diagnóstico correcto, el cual en ambos casos configuró escenarios diferentes en cuanto a tratamiento y pronóstico. ■

REFERENCIAS

1. Wagner G, Fenchel K, Back W, Schulz A, Sachse MM. Leukemia cutis: epidemiology, clinical presentation, and differential diagnoses. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012; 10(1):27-36.
2. Roberts I, Fordham NJ, Rao A, Bain BJ. Neonatal leukaemia. *Br J Haematol.* 2018; 182(2):170-84.
3. Seymour JF, Pierce SA, Kantarjian HM, Keating MJ, Estey EH. Investigation of karyotypic, morphologic and clinical features in patients with acute myeloid leukemia blast cells expressing the neural cell adhesion molecule (CD56). *Leukemia.* 1994; 8(5):823-6.
4. Andriescu EC, Coughlin CC, Cheng CE, Prajapati VH, et al. Pediatric leukemia cutis: A case series. *Pediatr Dermatol.* 2019; 36(5):658-63.
5. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood.* 2011; 117(19):5019-32.
6. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood.* 2011; 118(14):3785-93.
7. Peruzzo L, Deu MA, Pennella C, Sanchez la Rosa C, et al. Leucemias agudas pediátricas con alteraciones en el gen KMT2A: experiencia en los últimos 20 años en una institución. *Revista Hematología.* 2021; 25(3):11-7.
8. Balgobind BV, Raimondi SC, Harbott J, Zimmermann M, et al. Novel prognostic subgroups in childhood 11q23/MLL-rearranged acute myeloid leukemia: results of an international retrospective study. *Blood.* 2009; 114(12):2489-96.
9. Emile JF, Abla O, Fraitag S, Horne A, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood.* 2016; 127(22):2672-81.
10. Paller AS, Mancini AJ. Histiocytosis and malignant skin diseases. In: Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology: a textbook of skin disorders of childhood and adolescence. 4th ed. Edinburgh: Elsevier Saunders; 2011. Págs.228-9.
11. Papadakis V, Volonaki E, Katsibardi K, Stefanaki K, et al. A rare case of neonatal systemic xanthogranulomatosis with severe hepatic disease and metachronous skin involvement. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012; 34(3):226-8.

12. Hernández-San Martín MJ, Vargas P, Aranibar L. Xantogranuloma juvenil: una entidad con amplio espectro clínico. *Actas Dermosifiliogr*. 2020; 111(9):725-33.
13. Mehta V, Balachandran C, Lonikar V. Blueberry muffin baby: a pictorial differential diagnosis. *Dermatol Online J*. 2008; 14(2):8.
14. Wang Z, Sun H, Li K, Yao W, et al. Prognostic factor analysis of stage 4S neuroblastoma in infant patients: A single center study. *J Pediatr Surg*. 2019; 54(12):2585-8.
15. Fernández-Teijeiro Álvarez A, Galán del Río P, Quintero Calcaño V, Montiano Jorge JI, et al. Nódulos subcutáneos como forma de presentación de síndrome linfoproliferativo maligno. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 71(2):148-52.