



Manifestaciones cutáneas de las leucemias

Nancy Pulido,^a Gabriela Medina,^b Nymrod Palomino,^c Fidelio Peralta^d

Cutaneous manifestations of leukemia

Introduction: To describe the type and frequency of cutaneous manifestations of leukemia

Methods: Observational, descriptive study. We included patients over 16 years of age, with confirmed diagnosis of leukemia from the Hematology and Dermatology Departments of the outpatient clinic and from in-patients. Patients with bone marrow transplantation were excluded. A complete history and physical examination of the skin and appendages was performed, with biopsy and cultures if required. The cutaneous manifestations were classified as infection or drug-related, leukemic infiltration, associated dermatosis to leukemia and non-specific lesions. Descriptive statistics was employed.

Results: We included 142 patients (62 females, 80 males) with the following diagnoses: acute myeloid leukemia ($n = 36$), acute lymphoblastic leukemia ($n = 52$), chronic myeloid leukemia ($n = 21$), chronic lymphocytic leukemia ($n = 30$) and hairy cells leukemia ($n = 3$). 42 % of patients ($n = 60$) presented some dermatoses. There were 36 non-specific dermatoses, 21 drug-related, 20 infectious, 3 infiltrative and none associated.

Conclusions: Cutaneous manifestations directly related to leukemia are frequent, being the non-specific ones, the most commonly observed. However, a thorough dermatologic examination is important in these patients as part of an overall evaluation.

Keywords	Palabras clave
Leukemia	Leucemia
Dermatology	Dermatología
Stem cells	Células madre

La leucemia es una proliferación neoplásica de las células de origen hematopoyético progenitoras. Estas células pierden su capacidad para madurar y diferenciarse, proliferando en forma desordenada, reemplazando los elementos normales de la médula ósea. La proliferación celular puede infiltrarse en otros órganos, entre ellos la piel. Se dividen de acuerdo a su origen en mieloides y linfoides, y en general en agudas y crónicas.^{1,2}

Entre las manifestaciones clínicas sistémicas que presentan los pacientes con leucemia están las cutáneas. En la literatura existen pocos estudios clínicos acerca de las manifestaciones dermatológicas más frecuentes en los pacientes con leucemia, siendo la mayoría, reportes de casos. Pearson *et al.*³ determinaron la prevalencia y el tipo de lesiones cutáneas en pacientes con padecimientos oncohematológicos, como fueron: las leucemias agudas, crónicas y el mieloma múltiple. Se identificaron lesiones en piel en 88 % de 200 episodios en 84 pacientes.

Las manifestaciones dermatológicas más comunes fueron las reacciones a medicamentos, infecciones y algunas otras dermatosis reaccionales.

Los autores Frías y Hierro,⁴ en el año 2007, realizaron un estudio en 233 pacientes, que incluyó a pacientes con diagnóstico de cualquier hematopatía (leucemia en 82 %, mieloma múltiple 4 %, otros 14 %). Encontraron lesiones cutáneas en el 42 % de los casos, siendo las farmacodermias, los procesos infecciosos e infiltración a piel los más frecuentes. En este último estudio se clasificaron las manifestaciones dermatológicas en los pacientes con alteraciones hematológicas en cuatro grandes grupos: inespecíficas, específicas, farmacodermias y preexistentes con alguna modificación. Dado que en nuestro medio las leucemias son algunas de las patologías prevalentes, decidimos realizar el siguiente estudio para describir la frecuencia y el tipo de manifestaciones cutáneas en estos pacientes.

^aDepartamento de Dermatología

^bUnidad de Investigación en Epidemiología Clínica

^cDepartamento de Dermatología,
Hospital de Especialidades, Centro Médico La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social

^{a,b}División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina,
Universidad Nacional Autónoma de México, Distrito Federal, México

^dDivisión Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Tabasco, México

Comunicación con: Nancy Pulido
Teléfono: (55) 5724 5900, extensión 24085
Correo electrónico: dra.npd@hotmail.com

Recibido: 22/10/2014

Aceptado: 06/03/2015

Introducción: el objetivo de este estudio es describir la frecuencia y tipo de manifestaciones cutáneas en pacientes con leucemia.

Métodos: estudio observacional, descriptivo. Se incluyeron pacientes mayores de 16 años, con diagnóstico confirmado de leucemia, de los departamentos de Hematología y Dermatología procedentes de la consulta externa u hospitalizados. Se excluyeron los pacientes trasplantados de médula ósea. Se les efectuó historia clínica y revisión dermatológica completa de la piel y anexos, toma de biopsias y cultivos en caso de requerirlo. Las manifestaciones cutáneas se clasificaron en manifestaciones secundarias a procesos infecciosos o medicamentos, infiltración leucémica, dermatosis asociadas a la leucemia y lesiones inespecíficas. Se empleó estadística descriptiva.

Resultados: Se incluyeron 142 pacientes con los siguientes diagnósticos: leucemia mieloide aguda ($n = 36$ pacientes), leucemia linfoblástica aguda ($n = 52$), leucemia mieloide crónica ($n = 21$), leucemia linfocítica crónica ($n = 30$), leucemia de células peludas ($n = 3$). El 42.25 % de los pacientes ($n = 60$) presentaron hallazgos positivos para alguna dermatosis. Se encontraron 36 dermatosis inespecíficas, 21 medicamentosas, 20 infecciosas, 3 infiltrativas y ninguna asociada.

Conclusiones: las manifestaciones cutáneas directamente relacionadas a leucemia son frecuentes, siendo las inespecíficas las más comúnmente observadas. Sin embargo, el examen dermatológico completo es importante en estos pacientes como parte de su evaluación integral.

Resumen

Métodos

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, descriptivo. Se incluyeron pacientes mayores de 16 años que fueran derechohabientes del IMSS y que aceptaran participar en el estudio con diagnóstico confirmado de leucemia, procedentes del servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza en el periodo de agosto del 2009 a enero del 2010 que se encontraban en área de hospitalización de Hematología, así como en la consulta externa de Hematología y Dermatología. Se excluyeron los pacientes trasplantados de médula ósea. Los pacientes fueron revisados una vez, excepto cuatro pacientes que presentaron durante el periodo de estudio otra manifestación dermatológica y fueron referidos nuevamente al servicio de dermatología. Previa autorización por escrito, se les realizó una valoración dermatológica completa, la cual consistió en una exploración detallada de la piel y anexos en toda su extensión. Se elaboró una historia clínica dermatológica que incluyó el tiempo evolutivo de la dermatosis, síntomas acompañantes, topografía y morfología. Los hallazgos clínicos se documentaron mediante iconografía clínica y en algunos casos fue necesaria una biopsia de piel como parte del estudio del paciente. En los casos en los que el diagnóstico clínico lo sugirió, se enviaron muestras a cultivo. De cada caso revisado se tomaron los datos generales, demográficos y clínicos y se clasificó cada caso de acuerdo a su factor etiológico en: manifestaciones secundarias a procesos infecciosos, medicamentos, infiltración leucémica, dermatosis asociadas a la leucemia y lesiones inespecíficas.

Análisis de datos

El análisis de los datos incluyó estadística descriptiva con cuantificación de medias y desviación estándar

para las variables continuas. La prevalencia y frecuencias se expresaron en porcentajes.

Resultados

Se incluyeron un total de 142 pacientes con los siguientes diagnósticos: leucemia mieloide aguda ($n = 36$), leucemia linfoblástica aguda ($n = 52$), leucemia mieloide crónica ($n = 21$ pacientes), leucemia linfocítica crónica ($n = 30$), y leucemia de células peludas ($n = 3$).

En las leucemias, en general, el 42 % de los pacientes ($n = 60$) presentaron hallazgos positivos para alguna dermatosis y el 58 % ($n = 82$) no presentaron ninguna. Las dermatosis presentes se clasificaron en: infiltrativas, medicamentosas, infecciosas, asociadas e inespecíficas. En general encontramos 36 dermatosis inespecíficas, 21 medicamentosas, 20 infecciosas, 3 infiltrativas y ninguna asociada.

Leucemia mieloblástica aguda

Se encontraron 20 de estas dermatosis, con predominio de las dermatosis inespecíficas que fueron 9 (45 %) y clínicamente correspondieron con fibromas blandos, acné, queratosis pilaris, psoriasis y Nevo de Ota. Las dermatosis medicamentosas ocuparon el segundo lugar (7 dermatosis, 35 %), con un caso de farmacodermia y varios pacientes con cambios ungueales por quimioterapia (como líneas de Beau, líneas de Mees e hiperpigmentación por quimioterapia). Las manifestaciones infecciosas ocuparon el 15 % con tres casos de onicomicosis. Hubo un caso de infiltración que representó el 5 % de las dermatosis.

Leucemia linfoblástica aguda

Se encontraron 28 dermatosis, con 11 inespecíficas (39 %) seguidas de 10 medicamentosas (36 %) y 7

infecciosas (25 %). Dentro de las manifestaciones inespecíficas encontramos: dermatitis seborreica, eccema numular, pitiriasis alba, queratosis seborreicas, lentigo solar, tofos, tatuajes e incluso un paciente con habitus marfinoide. Respecto a las manifestaciones infecciosas encontramos predominantemente onicomycosis y solo un caso de las siguientes entidades: molusco contagioso, verruga vulgar y celulitis. Dentro de las manifestaciones medicamentosas, además de la hiperpigmentación por quimioterapia, se encontraron: líneas de Beau y líneas de Mees, además se presentaron 2 reacciones acneiformes.

Leucemia mieloide crónica

Se encontraron 16 dermatosis. Las manifestaciones más frecuentes fueron las inespecíficas con 7 dermatosis (43.75 %) entre ellas xerosis, rosácea, y dermatitis seborreica. También se englobaron otros diagnósticos histopatológicos menos precisos como paniculitis, y 2 reportes de dermatitis perivascular superficial, que fueron obtenidos de pacientes con sospecha alta de infiltración y cuyo estudio no fue concluyente. Respecto a las manifestaciones infecciosas obtuvimos 5 casos de onicomycosis, que representaron el 32 % de las dermatosis. Las medicamentosas (3 dermatosis) representaron el 19 %, en donde además de la hiperpigmentación por quimioterapia (figura 1) encontramos un caso de eritrodermia medicamentosa e hipopigmentación a imatinib (figuras 2 y 3). Finalmente documentamos un caso de infiltración en cara que representó el 6.25 % de las dermatosis (figura 4).

Leucemia linfocítica crónica

Se registraron un total de 15 dermatosis, la mayoría fueron inespecíficas (8 dermatosis, 53 %) con los siguientes hallazgos: dermatitis seborreica, prurigo por insectos, queratosis actínicas y seborreicas, un dermatofibroma, un paciente con contractura de Dupuytren, un caso de carcinoma epidermoide en labio inferior. Dentro de las infecciosas (5 dermatosis, 33.3%) se presentaron 4 casos de onicomycosis y una mucormycosis (figura 5). En las dermatosis medicamentosas encontramos un caso de vasculitis leucocitoclástica que representó el 6.6 % de las dermatosis y finalmente un caso de infiltración (6.6 %) (figura 6).

Leucemia de células peludas

Solo un paciente presentó eritrodermia, en donde no se pudo determinar la etiología.

No se registró ningún caso con dermatosis asociadas, definidas por la presencia de criterios clínicos e

histopatológicos para pioderma gangrenoso y síndrome de Sweet.

Discusión

En el presente estudio encontramos que las manifestaciones cutáneas de las leucemias son diversas, siendo las inespecíficas (definidas como aquellas que no cumplieran criterios para ser clasificadas en el resto, como las infiltrativas, medicamentosas, infecciosas y asociadas), las más frecuentes en todos los tipos de leucemia. De manera arbitraria, las últimas cuatro pueden catalogarse como directamente relacionadas con la leucemia. Las dermatosis inespecíficas fueron en su mayor parte padecimientos meramente dermatológicos (acné, eccema numular, queratosis pilaris, dermatitis seborreica, psoriasis, carcinoma epidermoide, prurigo por insectos, tofos). Las manifestaciones medicamentosas e infecciosas ocuparon el segundo y tercer lugar respectivamente, con escasa diferencia.

En el estudio realizado por Pearson *et al.*,³ el eritema acral, la dermatitis de los pliegues y las reacciones alérgicas (asociadas con antibióticos) fueron las manifestaciones dermatológicas predominantes. Sin embargo, en nuestro estudio, a pesar de que los pacientes hospitalizados estuvieron expuestos a un gran número de medicamentos, sobre todo quimioterapéuticos y antibióticos, la frecuencia de farmacodermias fue baja. Encontramos un caso de eritrodermia e hipopigmentación a imatinib, y el resto de las dermatosis correspondieron a efectos secundarios de medicamentos sistémicos o quimioterapéuticos, como reacciones acneiformes, hiperpigmentación de piel y anexos, líneas de Beau y líneas de Mees. En contraste, en un estudio de las dermatosis de pacientes con leucemia mieloide y linfocítica aguda, las dermatosis secundarias a quimioterapia y a otros fármacos constituyeron la mayoría de las dermatosis observadas.⁵

El imatinib, un inhibidor de tirosina quinasa, ocasiona eventos adversos a nivel de la piel, se han reportado edema palpebral, hipopigmentación de la piel y reactivación de porfiria cutánea tarda, siendo todos los eventos adversos reversibles.⁶⁻⁸ Otras manifestaciones cutáneas varían desde rash maculopapular, erupciones de diversos tipos (liquenoide, o lesiones psoriasiformes, pustulosis exantemática aguda generalizada, síndrome de Stevens Johnson), aunque por lo general son eventos adversos leves a moderados.⁹ En nuestra serie se presentó un caso con eritrodermia relacionada a imatinib. Dicha manifestación es rara, ya que solo existe un caso reportado en la literatura en un paciente con leucemia mieloide crónica con aparición de eritrodermia posterior a la terapia con imatinib, la cual una vez suspendida, derivó en la desaparición de la eritro-



Figura 1 Paciente con leucemia mieloide crónica e hiperpigmentación por hidroxiurea



Figura 2 Paciente con leucemia mielocide crónica y eritrodermia por imatinib



Figura 3 Paciente con leucemia mieloide crónica e hipopigmentación por imatinib



Figura 4 Paciente con leucemia mieloide crónica e infiltración en cara



Figura 5 Paciente con leucemia linfocítica crónica y mucormicosis



Figura 6 Paciente con leucemia linfocítica crónica e infiltración en abdomen

dermia en forma rápida. Al reiniciar el imatinib a la mitad de la dosis, las lesiones cutáneas reaparecieron de nuevo, por lo que se suspendió definitivamente el fármaco.¹⁰ Pocas series presentan las reacciones cutáneas adversas del imatinib, otra lesión descrita son las máculas hipopigmentadas. Llamas-Velasco *et al.*¹¹ reportaron en una serie de pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con imatinib, la presencia de máculas hipopigmentadas, las cuales, al examen histopatológico, presentaron una disminución significativa en el número de melanocitos, a diferencia del vitíligo, en donde están ausentes. En nuestra serie, el paciente con leucemia mieloide crónica y eritrodermia por imatinib presentó también máculas hipopigmentadas, aunque en este caso no se efectuó biopsia de piel.

En este estudio no se registraron las alopecias, por ser muy frecuentes, tampoco se incluyeron otras manifestaciones inespecíficas tales como dermatosis asociadas al cuidado del paciente como hematomas, infecciones en sitios de punción o palidez de tegumentos, por no estar relacionadas directamente con el padecimiento de base.

Dentro de las manifestaciones infecciosas Frías y Hierro,⁴ en la revisión de casos realizada en el Hospital 20 de noviembre, encontraron los siguientes padecimientos dermatológicos: 8 casos de verrugas vulgares, 6 de herpes zóster, 4 de herpes simple, 1 de varicela, 4 casos de tiña corporis y 6 de candidiasis. En nuestro estudio encontramos un caso de mucormicosis oral.

La mucormicosis, también conocida como zigomicosis es una infección fúngica oportunista ocasionada por una serie de hongos de la familia Mucorales que se desarrolla en pacientes inmunocomprometidos. Usualmente tiene un mal pronóstico siendo frecuentemente fatal. Existen reportes en la literatura de pacientes con mucormicosis oral y leucemia aguda que estaban recibiendo quimioterapia y tuvieron neutropenia febril.^{12,13}

Otras manifestaciones infecciosas en nuestra serie fueron dermatosis de origen viral (verruca viral, molusco contagioso), celulitis y el resto de dermatosis infecciosas fueron onicomycosis. La baja frecuencia de procesos infecciosos en la piel probablemente se atribuye a los cuidados preventivos y a la amplia información que se les brinda a los pacientes y familiares, quienes prestan atención a cualquier cambio cutáneo y, de manera inmediata, solicitan interconsultas por servicios especializados como infectología y dermatología. La alta frecuencia en onicomycosis refleja probablemente la alta incidencia en nuestra población, lo cual es independiente al padecimiento de base. En el estudio de Sánchez-Hernández *et al.* se encontró al herpes labial y genital como las dermatosis infeccio-

sas más frecuentes posterior a la administración de quimioterapia. Similar a nuestro estudio (exceptuando el caso de mucormicosis) no se reportaron infecciones graves debido al seguimiento cercano y tratamiento oportuno.⁵

Rodríguez García y Juárez Navarrete¹⁴ refieren que la leucemia cutánea aparece después del diagnóstico hematológico en el 55 % de los pacientes, y en 38 % es de presentación simultánea. En nuestro estudio encontramos infiltración en tres casos, dos en leucemia crónica y uno en leucemia aguda, el primero correspondiente a una mujer con LMC y paniculitis, y otro en una paciente con leucemia linfocítica crónica, cuya dermatosis clínicamente correspondía con un prurigo nodular. Ambos casos ya contaban con el diagnóstico de leucemia establecido.

Se ha reportado que la infiltración cutánea ocurre en aproximadamente 10 al 15 % de pacientes con leucemia mieloide aguda presentándose como placas levantadas o nódulos violáceos no dolorosos y en la biopsia se encuentra infiltrado de mieloblastos.¹⁵ La leucemia cutis es una infiltración localizada o diseminada de la piel por células leucémicas malignas que pueden involucrar todas las capas de la piel. La apariencia clínica de la leucemia cutánea es variable y puede ir desde pápulas y nódulos a una erupción generalizada y eritrodermia. Usualmente estas lesiones se observan en pacientes con curso clínico agresivo y se asocian con mal pronóstico.^{16,17} En nuestros pacientes, y correspondiente al tercer caso de leucemia cutis, se encontró solamente un caso como manifestación inicial en un paciente con LMA M5, que fue valorado inicialmente por presencia de neoformaciones de aspecto papular y en placa color piel que fueron el motivo de ingreso al servicio de hematología y que mediante biopsia se confirmó infiltración en piel por leucemia. La presentación de las lesiones fue en forma de pápulas y nódulos sin encontrar lesiones generalizadas.

En un estudio de cohorte se observó que todos los pacientes con leucemia aguda desarrollan alguna dermatosis a lo largo de su enfermedad. Estas dermatosis fueron expresión de la leucemia o de los efectos de la quimioterapia u otros medicamentos, siendo frecuente la presentación de dermatosis asociadas con el cuidado hospitalario.⁵ Estas últimas no fueron tomadas en cuenta en nuestro estudio.

El estudio de las dermatosis en pacientes con leucemia aguda es complejo, siendo muy amplia la diversidad de las dermatosis que pueden observarse. Para su abordaje diagnóstico es fundamental revisar el cuadro clínico y el examen histológico en los casos que lo requieran. La omisión de la profilaxis, del diagnóstico o del tratamiento conlleva a la aparición de complicaciones, evidenciando la importancia del seguimiento dermatológico en este tipo de pacientes.¹⁸

Dentro de las limitantes en el presente trabajo se encuentra el que no se incluyó a todo el universo de pacientes (desconocemos número total), el corto periodo de estudio en el que solo se incluyeron casos consecutivos que se encontraron durante dicho lapso de tiempo y el diseño transversal del estudio.

Conclusiones

Los hallazgos del presente estudio sugieren que las manifestaciones cutáneas directamente relacionadas a

las leucemias son frecuentes, siendo las inespecíficas las más comúnmente observadas. Sin embargo, la evaluación dermatológica debe realizarse de forma intencionada con el fin de detectarlas oportunamente, como parte del estudio integral de estos pacientes que son particularmente susceptibles por su patología de fondo.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

- Linker C. Blood. En: Tierney L, McPhee S, Papadakis M (editors). *Current Medical Diagnosis and Treatment*. 44th. Ed. Estados Unidos: Mc Graw Hill; 2006, p. 463-517.
- Epstein P, Alguire P. Acute leukemias. In: MKSAP (Medical Knowledge Self-Assessment Program). *Hematology and Oncology*. Estados Unidos: Baylor University Medical Center; 2006, p. 13-18.
- Pearson IC, Sirohi B, Powles R, Treleaven J, Mortimer P. The impact on resources of prevalence and nature of skin problems in a modern intensive haematology practice. *Hematology* 2004;9:415-423
- Frias-Ancona G, Hierro-Orozco S. Manifestaciones cutáneas en pacientes con alteraciones hematológicas. *Dermatología Rev Mex* 2007;51:142-48
- Sánchez-Hernández C, Crespo-Solís E, Rosas-López A, Archer-Dubon C, Orozco-Topete R. Dermatoses in patients with acute myeloid and lymphoid leukemia. Cohort follow-up in a tertiary care hospital. *Rev Invest Clin*. 2011;63:353-60.
- Heidary N, Naik H, Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: and update. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:545-70
- Tsao AS, Kantarjian H, Cortes J, O'Brien S, Talpaz M. Imatinib mesylate causes hypopigmentation in the skin. *Cancer* 2003;98:2483-2487.
- Breccia M, Latagliata R, Carmosino I, Mandelli F, Alimena G. Reactivation of porphyria cutanea tarda as a possible side effect of imatinib at high dosage in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2004; 18: 182.
- Pretel-Irazabal M, Tuneu-Valls A, Ormaechea-Pérez N. Adverse Skin Effects of Imatinib, a Tyrosine Kinase inhibitor. *Actas Dermosifiliogr*. 2013. pii: S0001-7310(13)00108-7.
- Oztas P, Erbas S, Lenk N, Polat M, Han O, Artuz F, Alli N. Imatinib-induced erythrodermia in a patient with chronic myeloid leukemia. *Acta Derm Venereol*. 2006;86: 174-5.
- Llamas-Velasco M, Fraga J, Kutzner H, Steegmann JL, García-Diez A, Requena L. Hypopigmented macules secondary to imatinib for the treatment of chronic myeloid leukemia: a histopathologic and immunohistochemical study. *J Cutan Pathol*. 2014; 41:417-26.
- Bonifaz A, Macias B, Paredes-Farrera F, Arias P, Ponce RM, Araiza J. Palatal zygomycosis: experience of 21 cases. *Oral Dis*. 2008;14:569-74.
- Dogan MC, Leblebisatan G, Haytac MC, Antmen B, Surmegezler O. Oral mucormycosis in children with leukemia: report of 2 cases. *Quintessence Int*. 2007; 38:515-20.
- Rodríguez García H, Juárez Navarrete L. Leucemia cutánea. Comunicación de un caso y revisión de la literatura. *Dermatología Rev Mex* 2007;51:20-24
- Sharma SK, Gupta S, Seth T, Mishra P, Mahapatra M, Singh MK, Gupta S. Leukemia cutis: an unusual presentation. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2012;28:175-7.
- Rolz-Cruz G, Kim CC. Tumor invasion of the skin. *Dermatol Clin* 2008; 26: 89-102
- Büchner SA. Specific and nonspecific skin manifestations in leukemia. *Praxis (Bern 1994)*. 2002;91: 1071-7.
- Sánchez-Hernández C, Crespo-Solís E, López-Rosas A, Orozco Topete R. Dermatoses en pacientes con leucemia aguda mieloide, linfóide e híbrida. *Dermatología Rev Mex* 2010;54:188-196.