

Infiltração por leucemia mieloide aguda na pele: relato de caso

Katarine Tronco Gasparini^I, Karina Nacano Guariento^I, Gisele Alborghetti Nai^{II}, Rebeca Carvalho Bressa^{III}, José Antônio Nascimento Bressa^{IV}, Marilda Aparecida Milanez Morgado de Abreu^V

Hospital Regional de Presidente Prudente, Departamento de Dermatologia, São Paulo

RESUMO

Contexto: Leucemia cutânea é uma doença rara que se caracteriza pelo acometimento da pele por células leucêmicas. As lesões dermatológicas podem preceder as alterações hematológicas, serem concomitantes a ela ou coincidirem com a piora da neoplasia. O exame dermatológico constitui parte essencial na avaliação de pacientes portadores ou com suspeita de neoplasia hematológica.

Descrição do caso: Homem branco, de 65 anos, referia mialgia, emagrecimento e adenomegalia palpável, sendo diagnosticado, por meio de exames complementares, como portador de leucemia mieloide aguda. Após suspensão de quimioterapia devido a efeitos adversos, surgiram lesões eritematosas-violáceas, infiltradas, na região anterior do tórax, membros inferiores e superiores. O resultado do exame histopatológico e imunoistoquímico das lesões de pele foi compatível com infiltração cutânea por leucemia mieloide aguda.

Discussão: O envolvimento extramedular da leucemia pode acometer a pele, estruturas subperiosteais do crânio, gengiva e outras estruturas moles. Estima-se que apenas 2% a 10% dos pacientes com leucemia apresentem infiltração cutânea, sendo mais comum dentre os pacientes com leucemia mieloide. Na maioria dos casos, é impossível deduzir, a partir das manifestações cutâneas, o tipo de leucemia subjacente.

Conclusão: Devido à variabilidade clínica, o diagnóstico de leucemia cutânea é um desafio, sendo necessária, muitas vezes, a abordagem multidisciplinar. O exame histopatológico e colorações imunoistoquímicas específicas para identificar a origem da neoplasia são fundamentais, uma vez que o acometimento cutâneo secundário é indicador de pior prognóstico.

PALAVRAS-CHAVE: Leucemia mieloide aguda, dermatopatias, neoplasias cutâneas, infiltração leucêmica, pele

INTRODUÇÃO

A leucemia cutânea ou leucemia cútis (LC) é uma manifestação rara que corresponde à infiltração extramedular da pele por células leucêmicas, sejam de origem linfóide ou de origem mieloide.^{1,2} A LC raramente se apresenta com comprometimento cutâneo isolado, sem manifestações no sangue e na medula óssea, o que é chamado de leucemia cútis “aleucêmica”. Dessa forma, a LC pode preceder, ser concomitante ou ser um

sinal de recaída de neoplasias mielóides.^{1,4} O tratamento da LC é, na realidade, o tratamento da doença de base.^{1,3}

O diagnóstico de LC é, muitas vezes, um desafio, devido à grande variabilidade morfológica das lesões. A confirmação diagnóstica se baseia nos achados anatomopatológicos e imunoistoquímicos das lesões.^{1,3}

O exame dermatológico pode ser essencial como parte da avaliação dos pacientes portadores ou com suspeita de leucemia. Porém, poucos estudos evidenciam a importância das

^IMédica em especialização em Dermatologia pelo Hospital Regional de Presidente Prudente, Universidade do Oeste Paulista.

^{II}Professora Doutora em Patologia, chefe do Departamento de Patologia da Universidade do Oeste Paulista.

^{III}Médica hematologista, preceptora da Residência de Hematologia do Hospital Regional de Presidente Prudente, Universidade do Oeste Paulista.

^{IV}Médico hematologista, chefe da Residência de Hematologia do Hospital Regional de Presidente Prudente, Universidade do Oeste Paulista.

^VMédica dermatologista, chefe da Residência de Dermatologia do Hospital Regional de Presidente Prudente, Universidade do Oeste Paulista.

Endereço para correspondência:

Katarine Tronco Gasparini

Rua Alfredo Constantino da Rocha, 86 — Palmital (SP) — CEP 19970-000

Cel. (18) 997512466

E-mail: katarinegasp@yahoo.com.br

Fonte de fomento: nenhuma — Conflito de interesse: nenhum

Data de entrada: 15 de dezembro de 2017 — Última modificação: 19 de dezembro de 2017 — Aceite: 5 de fevereiro de 2018

manifestações dermatológicas na abordagem diagnóstica de metástases de neoplasias hematológicas. Apresenta-se aqui um caso de infiltração cutânea de leucemia mieloide aguda (LMA) e discute-se as principais manifestações dermatológicas e imunoistoquímicas que podem ser encontradas em pacientes que apresentam essa condição.

RELATO DO CASO

Homem branco, de 63 anos, casado, agricultor, procurou o pronto-socorro devido a quadro de mialgia, emagrecimento e adenomegalia palpável nas regiões axilares, cervicais e inguinais há cerca de dois meses. Negava comorbidades prévias e não apresentava outras alterações no exame físico. Foi internado para investigação diagnóstica, sendo os achados hematológicos no sangue periférico: anemia, com hemoglobina 8,9 g/dL, plaquetopenia (13 k/ μ L), leucocitose importante (95,49 k/ μ L), com presença de 80% de blastos.

Foi realizado o cariótipo, com resultado (46,XY,-7,+i(11)(q10)[6]/46,XY[14]), apresentando monossomia do cromossomo 7 e a presença de um isocromossomo do braço longo do cromossomo 11 em seis metáfases analisadas. Também foram observadas 14 metáfases normais. O mielograma apresentava medula óssea hiper celular na série granulocítica (setor neutrofílico), eritrocítica e megacariocítica. O perfil imunofenotípico demonstrou a presença de células de linhagem mieloide imaturas com diferenciação monocítica que expressam os antígenos mieloides CD13, CD33, mieloperoxidase intracitoplasmático, em associação aos antígenos CD64, CD36, CD117, CD34 parcial, HLA-DR, CD45 de moderada intensidade e CD38, compatível com leucemia monoblástica aguda.

Foram realizados dois ciclos de quimioterapia com citarabina, mas o paciente apresentou dor, parestesia e paresia de membros inferiores e superiores (polineurorradiculopatia induzida pelo quimioterápico). Optou-se pela suspensão do tratamento.

Após uma semana da interrupção, surgiram inúmeras pápulas violáceas infiltrativas, medindo de 1 a 10 mm, de superfície lisa e não descamativa, não pruriginosas, localizadas nos membros superiores, nos membros inferiores e na região anterior do tórax. Essas lesões apresentaram aumento progressivo (**Figuras 1 e 2**).

O exame histopatológico de uma das lesões cutâneas torácicas revelou neoplasia maligna infiltrativa da pele, pouco diferenciada, com caracteres sugestivos de LMA, demonstrando positividade para os marcadores CD56, mieloperoxidase, CD4, CD45, Ki67, CD117, CD43 (**Figura 3**).

Tendo em vista a leucemia em atividade e sem possibilidade de terapêutica devido ao quadro neurológico, o paciente foi mantido com cuidados paliativos e evoluiu para óbito após quatro meses do diagnóstico inicial, sendo a causa final da morte uma sepse de foco urinário.



Figura 1. Nódulos e pápulas eritematosas-violáceas, infiltrativas, na região anterior do tórax.



Figura 2. Nódulos e pápulas eritematosas-violáceas na face lateral da perna esquerda.

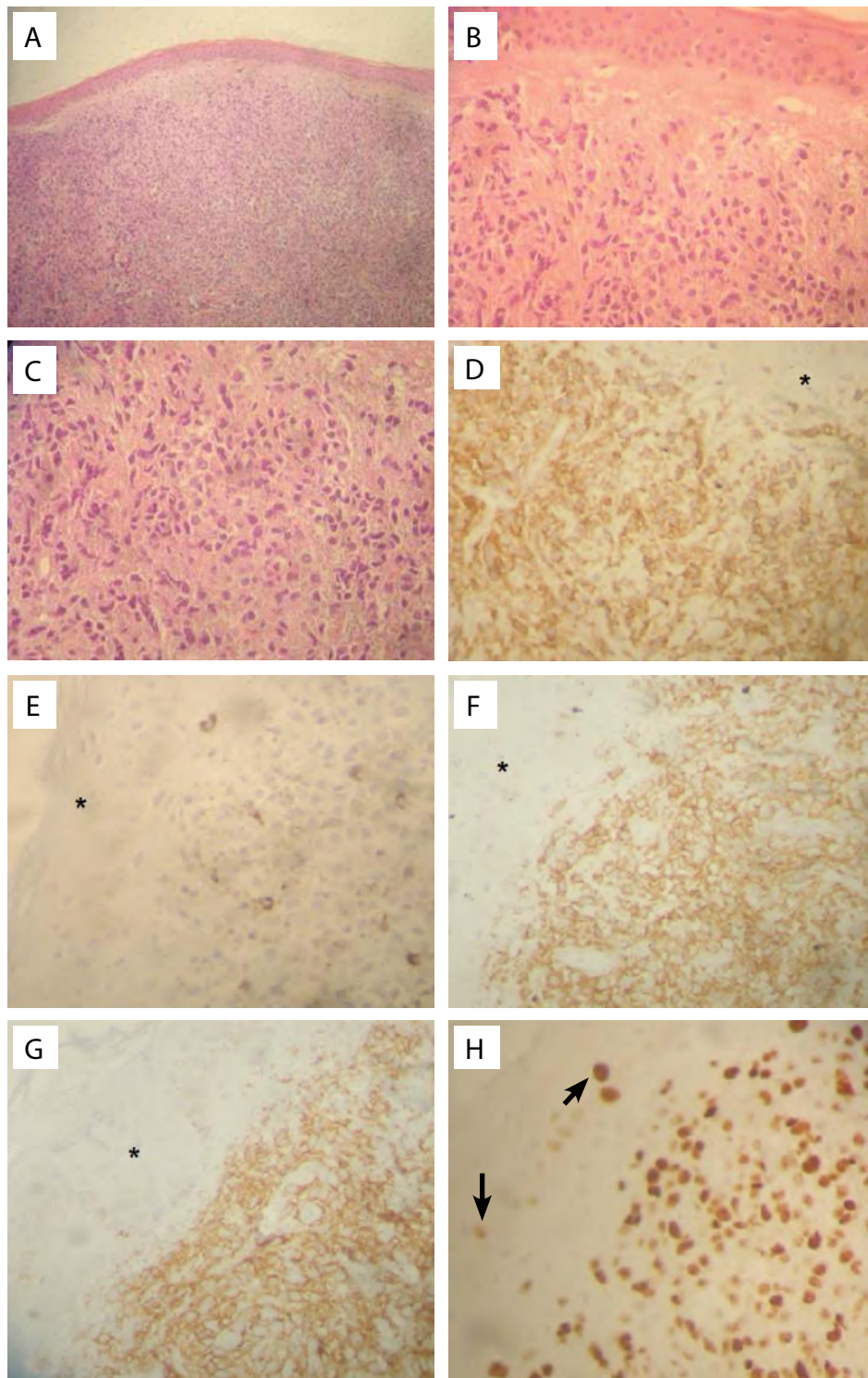


Figura 3. Fotomicroscopia da pele. A – Densa infiltração de células comprometendo a derme (hematoxilina-eosina, HE, 100 x). B – Infiltrado de células neoplásicas na derme, poupando epiderme, e uma faixa da derme papilar (HE, 400 x). C – Lençol de células neoplásicas, com escasso citoplasma, e núcleos hiper cromáticos e irregulares (HE, 400 x). D – Positividade difusa das células neoplásicas para o anticorpo CD56 (Dako, clone 123C3, 400 x). E – Positividade focal das células neoplásicas para o anticorpo mieloperoxidase (Dako, policlonal, 400 x). F – Positividade difusa das células neoplásicas para o anticorpo CD45 (Dako, clone PD7/26 e 2B11, 400 x). G – Positividade difusa das células neoplásicas para o anticorpo CD43 (Dako, clone DF-T1, 400 x). H – Positividade nuclear para o anticorpo Ki67 em cerca de 70% das células neoplásicas e em algumas células da epiderme (setas) (Dako, clone MIB-1, 400 x). Nas imagens D, E, F e G, notar negatividade dos marcadores (*)."

Este estudo foi aprovado por um Conselho de Revisão Interna (Comitê de Ética e Pesquisa), na data de 14 de novembro de 2017 sob o número 4.169 e na Plataforma Brasil sob o número 2.381.024/ CAAE: 79426617.9.0000.5515.

DISCUSSÃO

O envolvimento extramedular da leucemia pode acometer a pele, estruturas subperiosteais do crânio, mucosa gengival, seios paranasais ou outros tecidos moles.¹ Estima-se que a incidência da LC seja baixa, apenas 2% a 10% de todos os pacientes com leucemia apresentarão acometimento cutâneo secundário. Este percentual varia conforme o tipo de leucemia, sendo mais comum na leucemia mieloide. Dentre os subtipos de LMA com LC destacam-se: a monocítica M5 e a mielomonocítica M4, que constituem, respectivamente, 25% a 35% e 10% a 20% do total de casos de LC.^{1,4} Não há diferença quanto à idade, ao gênero e à contagem inicial de células sanguíneas entre os pacientes com LMA, com ou sem LC.²

As manifestações cutâneas da LC podem ser divididas em dois grupos: as lesões inespecíficas, conhecidas por leucemides; e as lesões específicas. Os achados clínicos inespecíficos de LC de origem mieloide são variáveis: *rash* eritematoso maculopapular ou purpúrico, eritrodermia esfoliativa ou urticária. Já as lesões específicas podem ser múltiplas ou solitárias; geralmente são pápulas, nódulos ou placas infiltradas e endurecidas, de coloração eritematosa-púrpura ou marrom, que podem acometer qualquer localização do tegumento. São assintomáticas ou provocam leve prurido ou dor.^{1,3,4} As lesões inespecíficas são as apresentações mais frequentes, caracterizando 60% dos casos de LC, enquanto as específicas equivalem a 26%.⁴

Na maioria dos casos, é impossível deduzir, a partir das manifestações cutâneas, o tipo de leucemia subjacente.⁴ Baer e cols. publicaram, em 1988, uma série de casos que incluía 18 pacientes com LC, evidenciando uma prevalência de 2% dentre os pacientes com LMA. Encontraram, ainda, alta associação entre a infiltração cutânea específica e a existência de leucemia em outras localizações extramedulares, concluindo que 88% dos casos estudados apresentaram afecção leucêmica extramedular, coincidindo com a LC.^{3,4,5} A LC implica em mau prognóstico, com mortalidade por volta de 80% em um ano após ter sido estabelecido o diagnóstico.⁶

O diagnóstico clínico de LC pode ser muito difícil, devido à grande variedade morfológica das lesões. O exame histopatológico é fundamental e evidencia infiltrado difuso de células tumorais na derme, o qual pode, às vezes, estender-se ao tecido celular subcutâneo, com tendência a se dispor ao redor dos vasos e dos anexos. Epidermotropismo é ausente. Abaixo da epiderme, na derme papilar, observa-se uma banda chamada zona grenz.^{1,4}

O estudo dos padrões imunoistoquímicos é geralmente necessário para determinar a origem das células neoplásicas e para confirmar o diagnóstico de LC, mas não há consenso sobre quais marcadores são mais sensíveis para detectar LC de origem mieloide. Cibull e cols. determinaram maior sensibilidade para CD68 e lisozimas.¹ Mieloperoxidase é um marcador mieloide específico e útil no diagnóstico, sendo que CD117 e CD34 também são considerados marcadores de células mieloides imaturas. Comumente encontra-se a expressão de CD4 e menos frequentemente a de CD56.¹

No caso aqui descrito, notou-se positividade no exame imunoistoquímico da lesão para mieloperoxidase, CD45, CD117, além de positividade para CD4, CD56, ki67, CD43, sendo os três primeiros marcadores correspondentes aos marcadores da imunofenotipagem da medula óssea, reforçando assim o diagnóstico da infiltração cutânea por LMA.

O principal diagnóstico diferencial para esta afecção é a síndrome de Sweet (SS) definida como uma dermatose neutrofílica febril aguda que se caracteriza por febre e pápulas, placas ou nódulos eritematosos com predomínio de infiltrado dérmico de neutrófilos no exame histopatológico. A SS pode ser subdividida em: forma clássica, associada a malignidade e induzida por drogas. A malignidade mais comumente associada é a LMA, dado que a SS pode manifestar-se antes, depois ou concomitantemente com a neoplasia subjacente. Nelson e cols., em um estudo retrospectivo, evidenciaram que 44% dos pacientes com SS apresentaram malignidade associada, sendo que, destes, 29% estavam relacionados com LMA.⁷

Foi realizada uma busca pelas principais bases de dados da saúde (MEDLINE via PubMed, LILACS, Cochrane Library). Observou-se que nenhuma das bases possui termos específicos para o assunto, porém uma busca simples, com os termos utilizados na **Tabela 1**, nos revela que o tema ainda é pouco abordado na literatura.

Tabela 1. Resultados da busca sistematizada nas bases de dados médicas realizada no dia 13/12/2017

Base de dados	Estratégia	Resultados	Artigos relacionados
LILACS (via BVS)	"Leukemic infiltration" [descriptor de assunto] and "Skin" [palavras] or "Acute myeloid leucemia" [palavras]	295	10
MEDLINE (via PubMed)	("leukemic infiltration"[MeSH Terms]) AND ("skin" [MeSH Terms] AND ("leukemia, myeloid, acute" [MeSH Terms])	90	26

CONCLUSÃO

Este trabalho demonstra a importância do exame dermatológico no seguimento de pacientes com leucemia e ressalta

a necessidade de atuação de grupos multidisciplinares assistenciais, propiciando o diagnóstico mais precoce nos casos com infiltração da pele, uma vez que o acometimento cutâneo secundário indica pior prognóstico.

REFERÊNCIAS

1. Cibull TL, Thomas AB, O'Malley DP, Billings SD. Myeloid leukemia cutis: a histologic and immunohistochemical review. *J Cutan Pathol*. 2008;35(2):180-5. doi: 10.1111/j.1600-0560.2007.00784.x.
2. Agis H, Weltermann A, Fonatsch C, et al. A comparative study on demographic, hematological, and cytogenetic findings and prognosis in acute myeloid leukemia with and without leukemia cutis. *Ann Hematol*. 2002;81(2):90-5. doi: 10.1007/s00277-001-0412-9.
3. Franco C, Arias M, Buonsante ME, et al. Leucemia cutis en leucemia mieloide aguda [Leukemia cutis in acute myeloid leukemia]. *Dermatol Argent*. 2008;14(3):225-7. Disponível em: <http://dermatolarg.org.ar/index.php/dermatolarg/article/viewFile/69/37>. Acessado em 2017 (19 dez)
4. Sánchez NB, Canedo IF, Álvarez EC. Leucemia cutânea. *Piel*. 2002;17(7):310-5. doi: 10.1016/S0213-9251(02)72599-9.
5. Baer MR, Marcos M, Farrell H, Raza A, Preisler HD. Acute myelogenous leukemia with leukemia cutis. Eighteen cases seen between 1969 and 1986. *Cancer*. 1989;63(11):2192-200. PMID: 2785843.
6. Martínez-Leboráns L, Victoria-Martínez AM, Torregrosa-Calatayud JL, Miquel VA. Leucemia cutis. Serie de 17 casos y revision de la literatura [Leukemia cutis: a report of 17 cases and a review of the literature]. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(9):e65-9. doi: 10.1016/j.ad.2016.02.015.
7. Nelson AC, Noe MH, McMahon CM, et al. Sweet syndrome in patients with and without malignancy. A retrospective analysis of 83 patients from a tertiary academic referral center. *J Am Acad Dermatol*. 2017. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.013.