

LEUKEMIA CUTIS LA UN PACIENT CU LEUCEMIE ACUTĂ PROMIELOCITARĂ – PREZENTARE DE CAZ

LEUKEMIA CUTIS IN A PATIENT WITH ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA – CASE REPORT

VIRGIL PĂTRAȘCU*, LILIANA GABRIELA GEOLOAICA**

Rezumat

Introducere. Leukemia cutis este o afecțiune cutanată rară, specifică leucemiilor și se caracterizează prin infiltrate cu leucocite neoplazice sau precursorii lor în derm, țesutul subcutanat, anexele cutanate și vasele de sânge. Mai mulți termeni au fost folosiți pentru a descrie diferitele manifestări ale leucemiei cutis în leucemia acută mieloblastică: sarcom granulocitar, sarcom monocitar, leucemia extramedulară primară și cloromul.

Caz clinic. Bărbat, în vârstă de 65 de ani, aflat în evidența Clinicii Hematologie din august 2018 pentru leucemie acută promielocitară (forma M3 a leucemiei acute mieloblastice în clasificarea FAB), s-a prezentat în Clinica Dermatologie Craiova în ianuarie 2019 pentru multiple formațiuni tumorale nodulare, ferme, de culoare roșiatică, 0.2-2 cm, bine delimitate, situate în regiunea inghinală stângă, lombară, torace anterior, scalp. Debutul formațiunilor tumorale a fost în urmă cu 3 săptămâni. Pacientul a urmat tratament de inducere a remisiunii cu citarabină, idarubicină și acid all-trans-retinoic (ATRA), cu obținerea remisiunii complete (blaști 2-3%), apoi a continuat tratament de consolidare cu citarabină, epirubicină și ATRA. Examenul histopatologic și colorațiile imunohistochimice au fost compatibile cu un sarcom mieloid (determinare extramedulară de leucemie acută mieloblastică). Imunofenotiparea din aspiratul medular, repetată în Clinica Hematologie în februarie 2019 a orientat spre diagnosticul de leucemie acută promielocitară cu boală reziduală pozitivă, ceea ce semnifică o recădere. După reluarea tratamentului hematologic, leziunile cutanate s-au

Summary

Introduction. Leukemia cutis is a rare cutaneous leukemia-specific manifestation and is characterized by infiltrates with paraneoplastic leukocytes or their precursors located in the dermis, subcutaneous tissue, cutaneous annexes and blood vessels. Several terms have been used to describe the various leukemia cutis manifestations in acute myeloblastic leukemia: the granulocytic sarcoma, the monocytic sarcoma, primary extramedullary leukemia and the chloroma.

Clinical case. A 65-year old man from the urban area under evidence of the Hematology Department since August 2018 for acute promyelocytic leukemia (AML-M3 in the FAB classification) was consulted in the Craiova Dermatology Department in January 2019 for several nodular tumor masses that were firm, reddish, of 0.2-2 cm, well defined, located in the left inguinal, lumbar, anterior thorax and scalp areas. The tumor masses appeared 3 weeks ago. The patient received remission induction therapy with cytarabine, idarubicin and all-trans retinoic acid (ATRA), obtaining complete remission (blasts 2-3%), then he continued with consolidation treatment with cytarabine, epirubicin and ATRA. The histopathological aspect and the immunohistochemical staining are compatible with a myeloid sarcoma (extramedullary determination of acute myeloblastic leukemia). The immunophenotyping from marrow aspirate, repeated in the Hematology Department in February 2019 suggested a diagnosis of acute promyelocytic leukemia with positive residual disease which means a relapse. The cutaneous lesions have

* Departamentul de Dermatologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență, Craiova, Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova. Department of Dermatology, Emergency County Hospital, Craiova, University of Medicine and Pharmacy of Craiova.

** Departamentul de Dermatologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență / Craiova Department of Dermatology, Emergency County Hospital, Craiova.

remis, rămânând pe pigmentare pe trunchi. Pacientul este în prezent în tratament cu citarabină.

Discuții. Incidența leucemiei cutis depinde de tipul de leucemie, având un procent de 2-18% din cazuri în leucemia acută mieloblastică. Fiziopatologia care stă la baza migrării celulelor leucemice la nivelul pielii nu este clară. Cele mai multe cazuri descrise în literatură de leucemie cutis în leucemia acută promielocitară au fost asociate cu folosirea ATRA, care este asociat cu o incidență crescută a afecțiunilor extramedulare la recădere după remisia completă. Există posibilitatea ca ATRA și antraciclina să nu pătrundă în locurile unde apar infiltratele extramedulare. Leukemia cutis se manifestă clinic sub formă de papule eritematoase sau noduli în 60% din cazuri. Datorită aspectului clinic nespecific, biopsia cutanată și biopsia de măduvă osoasă sunt necesare pentru precizarea diagnosticului. Prognosticul este nefavorabil, mulți pacienți prezentând și alte localizări extramedulare ale leucemiei. Tratamentul leucemiei cutis implică tratamentul bolii de bază.

Concluzii. Leukemia cutis este un marker cutanat al afecțiunilor maligne hematologice, dar este o manifestare rară în leucemia acută promielocitară. Tratamentul cu ATRA poate induce apariția leucemiei cutis. Diagnosticul corect creează premisele diagnosticului de boală sistemică și permite evidențierea recăderii leucemiei, asemenea cazului nostru.

Cuvinte cheie. leukemia cutis, leucemia acută promielocitară, diagnostic.

regressed after hematologic retreatment, with some leftover pigmented spots on the torso. The patient is currently under treatment with cytarabine.

Discussions. The incidence of cutis leukemia depends on the type of leukemia, with a frequency of 2-18% of cases in acute myeloblastic leukemia. The physiopathology that underlies the leukemic cell migration to the skin is not clear. Most cases of leukemia cutis in acute promyelocytic leukemia that were described in literature were associated with the use of ATRA, that is associated with a high incidence of extramedullary diseases as relapse after complete remission. There is the possibility that ATRA and anthracyclines may not reach the places where extramedullary infiltrates occur. Clinically, LC can look like erythematous papules or nodules in 60% of cases. Because of the unspecific clinical aspect of the skin lesions, the cutaneous biopsy and the bone marrow biopsy are necessary for establishing the diagnosis. The prognosis of patients with LC is unfavorable, many also having other extramedullary presentations of leukemia. The treatment of leukemia cutis involves the treatment of the underlying disease.

Conclusions. Leukemia cutis is a skin marker of hematologic malignant disease but it is a rare manifestation in acute promyelocytic leukemia. Treatment with ATRA can induce leukemia cutis occurrence. The correct diagnosis of leukemia cutis creates the prerequisites for diagnosing the systemic disease and highlights the leukemia relapse, similar to our case.

Keywords. leukemia cutis, acute promyelocytic leukemia, diagnosis.

Intrat în redacție: 18.05.2019

Acceptat: 7.06.2019

Received: 18.05.2019

Accepted: 7.06.2019

Introducere

Aproximativ 30–40% dintre pacienții cu leucemie prezintă o varietate de semne cutanate nespecifice, inclusiv cele legate de hemoragii, infecții și erupții datorită citostaticelor folosite, precum și leziuni paraneoplazice (leucemide). Semnele cutanate specifice ale leucemiei (leukemia cutis) sunt mai puțin frecvente și reprezintă infiltrate cu leucocite neoplazice sau precursorii lor în derm, țesutul subcutanat, anexele cutanate și vasele de sânge.[1]

Mai mulți termeni au fost folosiți pentru a descrie diferitele manifestări ale leucemiei cutis în leucemia acută mieloblastică: sarcomul granulocitar, sarcomul monocitar, leucemia extramedulară primară și cloromul.[2]

Introduction

Approximately 30–40% of patients with leukemia have a variety of unspecific cutaneous signs, including those related to bleeding, infections and eruptions due to the used cytostatic agents as well as paraneoplastic lesions (leukemids). The specific skin signs of leukemia (leukemia cutis) are less frequent and they constitute infiltrates with paraneoplastic leukocytes or their precursors located in the dermis, subcutaneous tissue, cutaneous annexes and blood vessels.[1]

Several terms have been used to describe the various leukemia cutis manifestations in acute myeloblastic leukemia: the granulocytic sarcoma, the monocytic sarcoma, primary extramedullary leukemia and the chloroma. [2]

Caz clinic

Bărbat, în vârstă de 65 de ani, din mediul urban, aflat în evidența Clinicii Hematologie din august 2018 pentru leucemie acută promielocitară, s-a prezentat în Clinica Dermatologie Craiova în ianuarie 2019 pentru multiple formațiuni tumorale nodulare, ferme, de culoare roșiatică, 0.2–2 cm, bine delimitate, situate în regiunea inghinală stângă (Fig. 1), lombară, torace anterior (Fig. 2), scalp (Fig. 3).

Antecedente personale patologice: Leucemie acută promielocitară diagnosticată în august 2018; Insuficiență ventriculară stângă ușoară; HTA primară grad II.

Examen obiectiv: Fototip II, normoponderal, tegumente și mucoase palide, alopecie la nivelul scalpului, ficat cu marginea inferioară la 2 cm sub rebordul costal drept.

Istoricul bolii: debutul formațiunilor tumorale a fost în urmă cu 3 săptămâni, inițial în regiunea inghinală. Pacientul a fost diagnosticat în august 2018 cu leucemie acută promielocitară (LAM-M3



Figura 1 – Leukemia cutis, leziuni la nivelul regiunii inghinale

Figure 1 – Leukemia cutis, lesions on the inguinal area

Case report

A 65-year old man from the urban area under evidence of the Hematology Department since August 2018 for acute promyelocytic leukemia was consulted in the Craiova Dermatology Department in January 2019 for several nodular tumor masses that were firm, reddish, of 0.2–2 cm, well defined, located in the left inguinal (Fig. 1), lumbar, anterior thorax (Fig. 2) and scalp areas (Fig. 3).

Past medical history: Acute promyelocytic leukemia diagnosed in August 2018; Mild left ventricular failure; Primary hypertension stage II.

Physical examination: Phototype II, normoponderal, pale skin and mucous membranes, scalp alopecia, liver with the lower margin 2 cm below the right costal margin.

Disease history: the tumor masses appeared 3 weeks beforehand, first in the inguinal region. The patient was diagnosed with acute promyelocytic leukemia (AML-M3 in the FAB classification) in August 2018. He received remission induction therapy with cytarabine, idarubicin and all-trans retinoic acid (ATRA), obtaining complete remission (blasts 2-3%), then he continued with consolidation treatment with cytarabine, epirubicin and ATRA, in total 5 treatments.



Figura 2 – Leukemia cutis, leziuni la nivelul trunchiului

Figure 2 – Leukemia cutis, lesions on the trunk



Figura 3 – Leukemia cutis, leziuni la nivelul scalpului
Figure 3 – Leukemia cutis, lesions on the scalp

în clasificarea FAB). A urmat tratament de inducere a remisiunii cu citarabină, idarubicina și acid all-trans retinoic (ATRA), cu obținerea remisiunii complete (blaști 2-3%), apoi a continuat tratamentul de consolidare cu citarabină, epirubicina și ATRA, 5 cure în total.

Imunofenotiparea din aspiratul medular (septembrie 2018) descrie 58% celule precursoră de linie mieloidă CD45, cu imunofenotip compatibil cu promielocitul atipic; fără coexpresia CD2 sau CD56; CD33, CD13, CD64, CD117, CD9, MPO pozitive, care sunt markeri de linie mieloidă. Sunt absente mutațiile FLT3-ITD (prognostic negativ) și NMP1 (prognostic pozitiv).

Test depistare ARNm de fuziune: PML-RAR alfa, t(15;17) (q24;q21) prezent – transcript bcr3, gena de referință prezentă.

Noi am practicat excizia unui grup de leziuni din regiunea lombară (Fig. 4), iar examenul histopatologic a evidențiat: fragment de tegument care prezintă la nivelul dermului și hipodermului (cu extensie focală în țesutul adipos subcutanat), proliferare tumorală malignă

The immunophenotyping from marrow aspirate (September 2018) describes 58% myeloid line CD45 precursor cells, the immunophenotype being compatible with the atypical promyelocyte; no co-expression of CD2 or CD56; CD33, CD13, CD64, CD117, CD9, MPO positive which are myeloid line markers. The FLT3-ITD (bad prognosis) and the NMP1 (good prognosis) mutations are absent.

mRNA Fusion detection test: PML-RAR alpha, t(15;17) (q24;q21) present – transcript bcr3, reference gene present.

We have excised a group of lesions from the lumbar region (Fig. 4) and the histopathological report showed: skin fragment with malignant tumor proliferation that is diffuse, compact, with medium cells, rounded and vesicular nucleus, barely visible nucleoli (blastic aspect), located in the dermis and hypodermis (with focal extension in the subcutaneous adipose).



Figura 4 – Aspectul clinic după excizia unui grup de leziuni din regiunea lombară pentru efectuarea examenului histopatologic

Figure 4 – Clinical aspect after the excision of a group of lesions from the lumbar region for the histopathological examination

difuză compactă cu celulă medie, nucleu rotunjit, veziculos, nucleoli greu vizibili (aspect blastic).

Imunohistochimie: proliferarea tumorală este de tip mieloid, pozitivă difuz pentru MPO și pentru CD33 și exprimă CD34+ în celule izolate (1-2%).

Aspectul histopatologic și colorațiile imunohistochemice sunt compatibile cu un **sarcom mieloid** (determinare extramedulară de LAM).

Imunofenotiparea din aspiratul medular, repetată în Clinica Hematologie, în februarie 2019, descrie prezența a 24% celule precursoră cu imunofenotip de promielocit atipic, cu coexpresia aberantă a CD9, și 13% monocite. Rezultatele orientează spre diagnosticul de LAP cu boală reziduală pozitivă, ceea ce semnifică o recădere.

După reluarea tratamentului hematologic, leziunile cutanate s-au remis, rămânând pete pigmentare pe trunchi. Pacientul este în prezent în tratament cu citarabină.

Discuții

Leucemiile acute (LA) sunt un grup heterogen de boli neoplazice care afectează celulele stem hematopoietice și celulele parțial direcționate spre o anumită serie celulară, cu oprirea într-un stadiu precoce al diferențierii și proliferare clonală cu celule imature (blaști) în măduva osoasă și teritoriile extramedulare.

Proliferarea blastică are ca rezultat supresia clonelor normale și apariția sindromului de insuficiență medulară, exprimat clinic prin anemie, infecții și hemoragii.

După celula de origine, LA sunt împărțite în două mari categorii: LA mieloid (LAM) rezultate din transformarea malignă a celulei stem mieloidă sau a progenitorilor mieloidi și LA limfoblastice (LAL) rezultate din transformarea malignă a celulei stem limfoide.

Confirmarea diagnosticului în LAM se face pe baza următoarelor investigații: examenul morfologic al măduvei osoase, cu prezența a cel puțin 20% blaști atipici și dislocarea măduvei osoase normale; examenul sângelui periferic (20% blaști prezenți); imunofenotiparea și examenul citogenetic molecular care precizează tipul de leucemie. Pacienții care prezintă anomalii clonale recurente genetice precum t(8;21), t(15;17), inv(16), t(16;16) trebuie consi-

Imunohistochemistry: tumor proliferation is of myeloid type, diffusely positive for MPO and for CD33 and it expresses CD34+ in isolated cells (1-2%)

The histopathological aspect and the immunohistochemical staining are compatible with a **myeloid sarcoma** (extramedullary determination of AML).

The immunophenotyping from marrow aspirate, repeated in the Hematology Department in February 2019, describes the presence of 24% precursor cells with an immunophenotype of atypical promyelocyte, with aberrant co-expression of CD9, and 13% monocytes. The results suggest a diagnosis of APL with positive residual disease which means a relapse.

The cutaneous lesions have regressed after hematologic retreatment, with some leftover pigmented spots on the torso. The patient is currently under treatment with cytarabine.

Discussions

Acute leukemia (AL) is a heterogeneous group of neoplastic diseases affecting the hematopoietic stem cells and cells that are partially directed to a certain cellular series, with stopping in an early stage of differentiation and clonal proliferation with immature cells (blasts) in the bone marrow and the extramedullary sites.

Blast cell proliferation results in the suppression of normal clones and the occurrence of the bone marrow failure syndrome, clinically expressed by anemia, infections and bleeding.

According to the cell of origin, AL is divided in two main categories: myeloid AL (AML) that results from the malignant transformation of the myeloid stem cell or its myeloid progenitor cells and lymphoblastic AL (ALL) that results from the malignant transformation of the lymphoid stem cell.

Confirming the diagnosis in AML is done according to the following tests: the bone marrow morphologic examination with the presence of at least 20% atypical blasts and the dislocation of normal bone marrow; the peripheral blood examination (20% blasts being present); immunophenotyping and the molecular cytogenetic examination that specifies the type of leukemia. Patients that show recurrent genetic clonal

derati ca având LAM indiferent de procentul de blaști.

Leucemia acută promielocitară (LAP) este forma de LAM-M3 în clasificarea FAB. Această formă de leucemie prezintă translocția t(15;17) cu formarea unei proteine de fuziune PML-RAR alfa. Datorită biologiei sale particulare, LAP răspunde la tratamentul cu ATRA, agent reversor care induce diferențierea promielocitelor leucemice în granulocite mature. Totuși, ATRA singur nu permite obținerea remisiunii, de aceea se asociază cu antracicline (idaurubicina) în tratamentul de inducție sau, în cazurile cu risc crescut, se apelează la asocierea ATRA, antraciclină și citarabină. [3]

Clasificarea FAB a LAM (Franco-American-Britanică):

- LA mieloblastică M1 (fără maturație) – predomină celulele mieloblastice, promielocitele sunt mai puține de 3%;
- LA mieloblastică M2 (cu semne de maturație) – celulele mieloblastice, promielocite >3%; este prezenta t(8;21);
- LA promielocitară M3 – celule blastice de tip promielocitar cu granulații în citoplasmă >30%; prezintă translocția t(15;17);
- LA mielomonoblastică M4 – celule mieloblastice > 20% și monoblastice > 20%;
- LA monoblastică M5a – celule blastice tară maturație, promonocite/ monocite < 3%; monoblastică M5b – celule blastice cu semne de maturație, promonocite/ monocite > 3%;
- Eritroleucemie M6 – eritrocariocite > 30% și > 10% eritroblaști cu multe anomalii;
- LA megacarioblastică M7 – predomină megacarioblaști și micromegacariocite, se poate asocia cu mielofibroza acuta;
- LA nediferențiată M0 – se identifică pe baza criteriilor citochimice. [4]

Conform acestei clasificări, cazul nostru a fost încadrat cu subtipul LAM-M3.

Sarcomul mieloid (sarcomul granulocitar, cloromul, tumoră mieloidă extramedulară) reprezintă o manifestare extramedulară rară a LAM, compusă din celule maligne derivate din celulele mieloidice. Termenul de clorom a fost sugerat de aspectul verzui dat de producția de mieloperoxidază. Cele mai frecvente localizări ale

anomalies such as t(8;21), t(15;17), inv(16), t(16;16) must be considered as having AML no matter the percentage of blasts.

Acute promyelocytic leukemia (APL) is the AML-M3 type under the FAB classification. This type of leukemia has the t(15;17) translocation, forming PML-RAR alpha, a fusion protein. Because of its peculiar biology, APL responds to treatment with ATRA, a reversing agent that induces the differentiation of leukemic promyelocytes into mature granulocytes. Yet, ATRA by itself doesn't lead to remission which is why it is associated with anthracyclines (idarubicin) during induction therapy or the association of ATRA, anthracycline and cytarabine may be used in high-risk cases. [3]

The FAB (French-American-British) classification of AML:

- M1 acute myeloblastic leukemia (no maturation) – the myeloblast cells prevail, promyelocytes are less than 3%;
- M2 acute myeloblastic leukemia (with signs of maturation) – myeloblast cells, promyelocytes >3%; t(8;21) is present;
- M3 acute promyelocytic leukemia – blast cells of promyelocyte type with cytoplasmic granulation >30%; t(15;17) translocation is present;
- M4 acute myelomonocytic leukemia – myeloblast cells > 20% and monoblast cells > 20%;
- M5a acute monocytic leukemia – blast cells without maturation, promonocytes/ monocytes < 3%; monocytic M5b - blast cells with signs of maturation, promonocytes/ monocytes > 3%;
- M6 erythroleukemia – erythrokaryocytes > 30% and > 10% erythroblasts with many anomalies;
- M7 acute megakaryoblastic leukemia – megakaryoblast and micromegakaryocyte cells prevail, it can be associated with acute myelofibrosis;
- M0 undifferentiated acute leukemia - can be identified according to cytochemical criteria.[4]

According to this classification, our case has been set as AML-M3 subtype.

The myeloid sarcoma (the granulocytic sarcoma, chloroma, primary extramedullary

sarcomului mieloid includ pielea, ganglionii limfatici, testiculele, intestinul.[5]

Manifestarea sarcomului granulocitar la nivelul pielii poartă denumirea de *leukemia cutis* (LC).

LC apare în LAM cu un procent de 2–18% din cazuri. Incidența LC este atribuită la 25–30% pentru copiii cu leucemie congenitală. Spre deosebire de adulți, la copii prezența LC nu înrăutățește prognosticul.[6]

În cele mai multe cazuri de LC, boala sistemică precede dezvoltarea leziunilor cutanate (50–77 %) sau apare simultan (23–38%). Cu toate acestea, la 7% dintre pacienți, manifestările cutanate apar înainte de infiltrarea măduvei osoase și înaintea simptomatologiei sistemice (leucemie aleucemică sau leucemie extramedulară primară). [7]

Într-un studiu din perioada 1969–1986, LC a fost prezentă la 18 dintre 877 de pacienți (2%) cu LAM. Tipurile FAB au inclus M2 (4 cazuri), M3 (1 caz), M4 (10 cazuri) și M5 (3 cazuri). Localizări extramedulare, cu afectare cutanată au fost prezente la 16 pacienți, inclusiv implicare meningeală la 6 cazuri. Doi pacienți au avut LC anterior diagnosticului de leucemie, iar pielea a fost locul inițial al recăderii la 11 pacienți. Majoritatea bolnavilor au fost tratați prin radioterapie și/sau chimioterapie paliativă. Prognosticul a fost nefavorabil, înregistrându-se repetate recăderi la nivelul măduvei osoase și la nivel cutanat.[8]

Patogenia leukemiei cutis

Fiziopatologia care stă la baza migrării celulelor leucemice la nivelul pielii nu este clară. Chemokinele, integrina și moleculele de adeziune (ICAM-1) pot juca un rol în localizarea specifică a celulelor leucemice. Expresia moleculei CD56 pe blaștii leucemici a fost asociată cu boală extramedulară în LA la pacienții cu t(8;21). Se ia în considerare rolul acestei glicoproteine de suprafață în adeziunea celulă-celulă sau celulă-matrice.[9] Rolul său este susținut și de implicarea constantă a pielii în limfoamele cutanate CD56+.[10]

Un studiu pe 18 cazuri (pacienți cu LAM și LC) a demonstrat prezența la 14 bolnavi (78%) a CLA (antigenul cutanat asociat limfocitului).

tumor) is a rare extramedullary manifestation of AML comprised of malignant cells that are derived from the myeloid cells. The term of chloroma has been suggested by the greenish aspect due to myeloperoxidase production. The most frequent locations of the myeloid sarcoma include the skin, the lymph nodes, the testicles, the intestine.[5]

The cutaneous manifestation of granulocytic sarcoma is known as *leukemia cutis* (LC).

LC occurs in AML in 2–18% of cases. The incidence of LC is attributed to 25–30% of children with congenital leukemia. Unlike adults, the presence of LC in children doesn't worsen the prognosis.[6]

In most cases of LC, the systemic disease precedes the skin lesions (50–77%) or they occur simultaneously (23–38%). Yet in 7% of patients, the cutaneous manifestations occur before the bone marrow infiltration and before the systemic symptomatology (aleukemic leukemia or primary extramedullary leukemia).[7]

In a study since 1969–1986, LC was present in 18 out of 877 patients (2%) with AML. The FAB types included M2 (4 cases), M3 (1 case), M4 (10 cases) and M5 (3 cases). extramedullary locations at the skin level were present in 16 patients, including meningeal involvement in 6 cases. Two patients had LC before the leukemia diagnosis and the skin was the initial relapse location in 11 patients. Most patients were treated by palliative radiotherapy and/or chemotherapy. The prognosis was unfavorable with recurring relapses in the bone marrow and the skin. [8]

The pathogeny of leukemia cutis

The physiopathology that underlies the leukemic cell migration to the skin is not clear. Chemokines, integrin and adhesion molecules (ICAM-1) can play a role in the specific location of the leukemic cells. The expression of the CD56 molecule on the leukemic blast cells has been associated with extramedullary disease in AL in patients with t(8;21). The role of this surface glycoprotein in the cell-cell or cell-matrix adhesion is taken into consideration. [9] Its role has also been supported by the constant skin involvement in the CD56+ cutaneous lymphomas.[10]

În plus, unii autori au observat infiltrate leucemice în leziuni inflamatorii preexistente și malignități cutanate, sugerând că pot fi implicate anumite mecanisme chemotactice.[11]

Până la 30–50% dintre pacienții cu LAM-M4 sau M5 dezvoltă LC. Studii cariotipice ale celulelor leucemice au demonstrat prezența t(8;21) în aceste subtipuri de LAM.

Alte cercetări au evidențiat că există o puternică asociere între aneuploidia cromozomului 8 și prezența LC, dar și prezența altor anomalii citogenetice cum sunt translocațiile cromozomului 3, t(6;9). Cloroamele sunt asociate cu t(8;21), t(9;11), inv(16).

Identificarea proteinelor codificate de gene specifice localizate în acești cromozomi ar putea ajuta la definirea factorilor responsabili de dezvoltarea LC.

Se iau în considerare anumiți factori care ar putea favoriza apariția LC. Astfel, folosirea ATRA în tratamentul LAP poate predispuce la un risc crescut al implicării extramedulare, inclusiv LC, care, de altfel, este rară în LAP.[12] De asemenea, a fost descrisă LC care a precedat un diagnostic de leucemie acută sistemică la pacienții tratați cu chimioterapie pentru cancerul de sân.[13]

Cele mai multe cazuri descrise în literatură de LC în LAP au fost asociate cu folosirea ATRA, care este asociat cu o incidență crescută a afecțiunilor extramedulare la recădere după remisia completă. Există posibilitatea ca ATRA și antraciclinele să nu pătrundă în locurile unde apar infiltratele extramedulare. De asemenea, amintim că intensitatea chimioterapiei este adesea redusă după începerea tratamentului cu ATRA, iar caracteristicile sale biologice pot favoriza recăderea. În plus față de inducerea diferențierii promielocitelor, ATRA poate modifica expresia moleculelor de adeziune, crescând capacitatea celulelor leucemice de a migra către alte țesuturi și poate, de asemenea, să promoveze proliferarea keratinocitelor, crescând posibilitatea recurenței la nivelul pielii.

În 1994, Sergio Giralte și colab. au descris 3 cazuri cu LAP tratați cu ATRA, care la momentul recidivei au prezentat LC (2 bărbați de 25, respectiv 35 de ani și o femeie de 45 ani). Bărbații au prezentat noduli, iar femeia plăci. [14]

A study on 18 cases (patients with AML and LC) proved the presence of CLA (cutaneous lymphocyte-associated antigen) in 14 patients (78%).

Moreover, some authors noticed leukemic infiltrates in preexisting inflammatory lesions and cutaneous malignancies, suggesting that some chemotactic mechanisms may be involved. [11]

Up to 30-50% of patients with AML-M4 or M5 develop LC. Karyotype studies of the leukemic cells proved the presence of t(8;21) in these AML subtypes.

Other research studies have shown strong association between chromosome 8 aneuploidy and the presence of LC, but also with the presence of other cytogenetic anomalies such as chromosome 3 translocations, t(6;9). Chloromas are associated with t(8;21), t(9;11), inv(16).

The identification of the proteins coded by specific genes localized on these chromosomes may help in defining the responsible factors for developing LC.

Certain factors that may favor the occurrence of LC are taken into consideration. Thus, the use of ATRA in treating APL may predispose to an increased risk of extramedullary involvement, including LC, which is otherwise rare in APL.[12] LC that precedes a diagnosis of acute systemic leukemia in patients treated with chemotherapy for breast cancer has also been described.[13]

Most cases of LC in APL that were described in literature were associated with the use of ATRA, that is associated with a high incidence of extramedullary diseases as relapse after complete remission. There is the possibility that ATRA and anthracyclines may not reach the places where extramedullary infiltrates occur. We also recall that the intensity of chemotherapy is often reduced after ATRA treatment initiation and its biologic characteristics may favor relapsing. In addition to inducing differentiation in promyelocytes, ATRA can modify the expression of adhesion molecules, increasing the capacity of leukemic cells to migrate to other tissues and may also promote the proliferation of keratinocytes, increasing the possibility of skin recurrence.

In 1994, Sergio Giralte et al. described 3 cases of APL treated with ATRA, that showed LC during relapse (2 men of 25 years, 35 respectively

În 2012 a fost publicat un articol care descrie un caz de LC la un bărbat în vârstă de 46 de ani, care s-a prezentat cu o erupție tip herpes zoster și istoric de 2 săptămâni de febră și oboseală și care a fost ulterior diagnosticat cu LAP, pacientul decedând după 2 săptămâni de la inducerea terapiei.[15]

Aspecte clinice ale leukemiei cutis

LC se poate prezenta clinic sub formă de papule eritematoase sau noduli în 60 % din cazuri. Leziunile sunt localizate cel mai frecvent pe cap, gât, trunchi și pe locurile traumatizate sau pe cicatrici (locuri de cateter, arsuri, ulcere de decubit, cicatrici post herpes zoster, locuri de puncție recentă). S-au descris și cazuri cu implicarea difuză a pielii. Leziunile sunt de culoare violacee, roșiatică sau pot avea culoarea normală a pielii.

În LAM M4 și M5 se întâlnește la 50 % din cazuri hipertrofia gingivală prin infiltrarea leucemică. [6, 16] În LAM, LC se poate manifesta și sub aspectul de facies leonin.[17]

Alte manifestări cutanate foarte rare și nespecifice sunt: eritem nodos, eritem inelar centrifug, pioderma gangrenosum, urticaria pigmentară, psoriazis gutat, paronichie cronică, eritem macular.[18,19,20] La un pacient cu LAM, LC a îmbrăcat aspectul unui nodul Mary Joseph. [21]

Diagnostic pozitiv

La majoritatea pacienților anamneza evidențiază istoric de leucemie. La cei fără antecedente de leucemie, descoperirea simptomelor bolii sistemice este deosebit de importantă.

Datorită aspectului clinic nespecific al leziunilor de la nivelul pielii, biopsia cutanată (examenul histopatologic, imunohistochimic) și biopsia de măduvă osoasă sunt necesare pentru precizarea diagnosticului.

Examenul histopatologic are următoarele particularități:

- diferă în funcție de tipul de leucemie;
- implicarea epidermică este absentă sau limitată;
- în derm, infiltrat nodular sau difuz cu celule leucemice, predominând perivascular și perianexial;

and a 45-year old woman). The men had nodules and the woman plaques.[14]

In 2012 a paper has been published that described a case of LC in a 46-year old man that showed a herpes zoster-like eruption and history of fever and fatigue for 2 weeks and who was later on diagnosed with APL, the patient died 2 weeks after therapy induction.[15]

Clinical aspects of leukemia cutis

Clinically, LC can look like erythematous papules or nodules in 60% of cases. The lesions are most frequently localized on the head, neck, torso and on traumatized areas or on scars (catheter areas, burns, decubitus ulcers, post herpes zoster scars, recent puncture areas). Cases of diffuse skin involvement have also been described. Lesions are purple, reddish or they can be of normal skin color.

Gingival hypertrophy by leukemic infiltration is found in 50% of cases of AML M4 and M5. [6,16] In AML, LC can also manifest itself as leonine facies.[17]

Other very rare and unspecific skin manifestations are: erythema nodosum, erythema annulare centrifugum, pyoderma gangrenosum, urticaria pigmentosa, guttate psoriasis, chronic paronychia, macular erythema. [18,19,20] In a patient with AML, LC took on the aspect of a Mary Joseph nodule.[21]

Positive diagnosis

In most patients the anamnesis includes leukemia. In those without leukemia medical history, finding the symptoms of the systemic disease is extremely important.

Because of the unspecific clinical aspect of the skin lesions, the cutaneous biopsy (the histopathological, immunohistochemical report) and the bone marrow biopsy are necessary for establishing the diagnosis.

The histopathological report has the following peculiarities:

- it differs depending on the type of leukemia;
- the epidermal involvement is absent or limited;
- in the dermis, nodular or diffuse infiltrate with leukemic cells, prevailing in the perivascular and periadnexal areas;

- celulele leucemice se infiltrază adesea între fibrele de colagen (în dermul reticular), în grăsimea subcutanată (de-a lungul fibrelor septate) și în lamina vaselor de sânge (prin infiltrarea pereților, rezultând vasculită leucemică);
- celulele din LAM sunt mari cu nucleu oval, vezicular și citoplasma bazofilă.[22,23]

Imunohistochimia evidențiază aspecte pozitive pentru: lizozim, MPO, CD34, CD33, CD68, CD15, CD117, CD56, CD43, CD14, CD3 și CD4, CD20.[5]

Diagnosticul diferențial

LC trebuie diferențiată de: limfoame cutanate cu celule B, limfoame non-Hodgkin, pseudo-limfoame, metastaze cutanate ale cancerelor viscerale, sindromul Sweet, vasculita urticariană, erupții post medicamente, pioderma gangrenosum, hidradenita neutrofilică.[24]

Prognosticul pacienților cu LC este nefavorabil, mulți prezentând și alte localizări extramedulare ale leucemiei.

Mai multe studii indică o evoluție agresivă a bolii la pacienții cu LC și durată scurtă de supraviețuire. Rata de supraviețuire la 2 ani pentru pacienții cu LAM fără LC este 30%, iar pentru LAM cu LC este doar 6%.[25]

Chiar și pacienții cu leucemie aleucemică progresează spre boală sistemică, de aceea la cazurile care prezintă LC este nevoie rapid de tratament sistemic. [23]

Un studiu efectuat de Baer arată că din 18 pacienți cu LAM care prezentau LC, 90% au avut și alte implicări extramedulare, iar la 40% dintre aceștia a fost implicat meningele. [26]

Într-un studiu (Shaikh și col.) pe 5 pacienți cu LAM, toți cei 5 au decedat în termen de 6 luni de la diagnosticul LC. [27]

În literatura medicală sunt menționate două cazuri la care LC a reprezentat un prim semn al transformării sindromului mielodisplazic în LAM.[28]

Tratamentul leucemiei cutis

LC este o manifestare locală a unei boli sistemice subiacente. Prin urmare, trebuie administrată chimioterapie sistemică. În ceea ce privește LC aleucemică, pentru că acești pacienți au prognostic nefavorabil, se recomandă tratament pentru eradicarea clonei leucemice prin

- the leukemic cells often infiltrate among the collagen fibers (in the reticular dermis), in the subcutaneous fat (along septate fibers) and in the blood vessel lamina (by infiltrating the wall leading to leukemic vasculitis);
- cells in AML are large with an oval, vesicular nucleus and basophilic cytoplasm. [22, 23]

Imunohistochemistry shows positive aspects for: lysozyme, MPO, CD34, CD33, CD68, CD15, CD117, CD56, CD43, CD14, CD3 and CD4, CD20.[5]

Differential diagnosis

LC must be differentiated from: cutaneous B-cell lymphoma, Non-Hodgkin lymphoma, pseudolymphoma, skin metastases of visceral cancers, the Sweet syndrome, urticarial vasculitis, post medication eruptions, pyoderma gangrenosum, neutrophilic hidradenitis.[24]

The prognosis of patients with LC is unfavorable, many also having other extramedullary presentations of leukemia.

Several studies show an aggressive evolution of the disease in patients with LC and brief survival. The survival rate at 2 years for patients with AML without LC is 30% and in AML with LC it is only 6%.[25]

Even patients with aleukemic leukemia progress toward systemic disease so for cases with LC, systemic treatment is needed fast.[23]

A study done by Baer shows that out of 18 patients with AML that had LC, 90% also had other extramedullary sites of involvement and in 40% of these, the meninges were involved.[26]

In a study (Shaikh et al.) on 5 patients with AML, all 5 deceased in 6 months after LC being diagnosed.[27]

Two cases are mentioned in medical literature where LC was a first sign of myelodysplastic syndrome transformation into AML.[28]

The treatment of leukemia cutis

LC is a local manifestation of an underlying systemic disease. Therefore, systemic chemotherapy must be administered. As regards aleukemic LC, since these patients have an unfavorable prognosis, treatment for leukemic clone eradication by using systemic

utilizarea chimioterapiei sistemice și transplantul cu celule stem după remisie.

Tratamentul trebuie ales în funcție de tipul de leucemie și de capacitatea pacientului de a tolera o anumită combinație de medicamente.

În anumite situații, cum ar fi boala cutanată rezistentă sau recurentă, poate fi utilizat tratament local sub formă de terapie cu fascicule de electroni. Cu toate acestea, în majoritatea cazurilor, trebuie adăugată chimioterapia sistemică de reinducere. Este necesară colaborarea între hematolog, oncolog și dermatolog. [29]

Sorafenibul, inhibitor al tirozinkinazei, s-a dovedit eficient în tratarea LC la un pacient cu LAM și mutația FLT3+ prezentă. De altfel, sorafenibul s-a dovedit eficient în suprimarea celulelor leucemice la șoareci cu leucemie mieloidă și mutația FLT3 prezentă.[30]

Concluzii

Leukemia cutis este un marker cutanat al afecțiunilor maligne hematologice, dar este o manifestare rară în leucemia acută promielocitară.

Tratamentul cu ATRA poate induce apariția leucemiei cutis.

Diagnosticul corect al leucemiei cutis crează premisele diagnosticului de boală sistemică și permite evidențierea recăderii leucemiei, asemenea cazului nostru.

chemotherapy and stem cell transplant after remission are recommended.

The treatment must be chosen depending on the type of leukemia and the patient's capacity to tolerate a certain combination of drugs.

Local treatment as electron beam therapy can be used in certain situations such as resistant or recurrent skin disease. Yet in most cases, reinduction systemic chemotherapy must be added. The collaboration between the hematologist, the oncologist and the dermatologist is necessary.[29]

Sorafenib, a tyrosine kinase inhibitor, proved efficient in treating LC in a patient with AML and with the FLT3+ mutation. Besides, sorafenib proved efficient in suppressing leukemic cells in mice with myeloid leukemia and with the FLT3 mutation.[30]

Conclusion

Leukemia cutis is a skin marker of hematologic malignant disease but it is a rare manifestation in acute promyelocytic leukemia.

Treatment with ATRA can induce leukemia cutis occurrence.

The correct diagnosis of leukemia cutis creates the prerequisites for diagnosing the systemic disease and highlights the leukemia relapse, similar to our case.

Bibliografie/Bibliography

1. Rao AG, Danturty I. Leukemia cutis. *Indian J Dermatol.* 2012; 57: 504.
2. Cho-Vega JH, Medeiros LJ, Prieto VG, Vega F. Leukemia cutis. *Am J Clin Pathol.* 2008 Jan. 129 (1): 130-42.
3. Löwenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 1999; 341 (14): 1051-62.
4. Hassan K, Qureshi M, Shafi S, Ikram N, Akhtar MJ. Acute myeloid leukemia-FAB classification and its correlation with clinico-haematological features. *J Pak Med Assoc.* 1993 Oct; 43 (10): 200-3.
5. Batia Avni, maya Koren-Michowitz. Myeloid Sarcoma: Current Approach and Therapeutic Options. *Ther Adv Hematol.* 2011 Oct; 2 (5): 309-316.
6. Cronin DM, George TI, Sundram UN. An updated approach to the diagnosis of myeloid leukemia cutis. *Am J Clin Pathol.* 2009; 132: 101-110.
7. Su WPD, Buechner SA, Chin-Yang L. Clinico-pathologic correlations in leukemia cutis. *J Am Acad Dermatol.* 1984; 11: 121-128.
8. Baer MR, Barcos M, Farrell H, Raza A, Preisler HD. Acute myelogenous leukemia with leukemia cutis. Eighteen cases seen between 1969 and 1986. *Cancer.* 1989 Jun 1; 63 (11): 2192-200.
9. Chang H, Brandwein J, Yi QL et al. Extramedullary infiltrates of AML are associated with CD56 expression, 11q23 abnormalities and inferior clinical outcome. *Leukemia Research.* 2004. 28: 1007-1011.

10. Assaf C, Gellrich S, Whittaker S, Robson A, Cerroni L, Massone C, et al. CD56-positive haematological neoplasms of the skin: a multicentre study of the Cutaneous Lymphoma Project Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Pathol*. 2007 Sep. 60 (9): 981-9.
11. Diaz-Cascajo C, Bloedern-Schlicht N. Cutaneous infiltrates of myelogenous leukemia in association with pre-existing skin diseases. *J Cutan Pathol*. 1998 Mar. 25 (3): 185-6.
12. Weinel S, Malone J, Jain D, Callen JP. Therapy-related leukaemia cutis: a review. *Australas J Dermatol*. 2008 Nov. 49 (4): 187-90.
13. Weinel S. Leukemia cutis in a patient treated for breast cancer. **Australas J Dermatol**. 2009. 50: 52-55.
14. Giralt S, O'Brien S, Weeks E, Luna M, Kantarjian H. Leukemia cutis in acute promyelocytic leukemia: report of three cases after treatment with all-trans retinoic acid. *Leuk Lymphoma*. 1994 Aug; 14 (5-6): 453-6.
15. Marianna Shvartsbeyn, Shaily Pandey, Stephen E. Mercer and Gary Goldenberg. Leukemia Cutis Presenting Clinically as Disseminated Herpes Zoster in a Patient with Unrecognized Acute Promyelocytic Leukemia. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2012 Apr; 5 (4): 40-43.
16. Singh A, Graziano S, Vajpayee N. Biclonal chronic lymphocytic leukemia presenting as skin lesion. *Am J Dermatopathol*. 2014 Mar. 36 (3): 260-2.
17. Fadilah SA, Alawiyah AA, Amir MA, Cheong SK. Leukaemia cutis presenting as leonine facies. *Med J Malaysia*. 2003 Mar. 58 (1): 102-4.
18. Ferreira M, Caetano M, Amorim I, Selores M. Leukemia cutis resembling a flare-up of psoriasis. *Dermatol Online J*. 2006 Mar 30. 12 (3): 13.
19. High DA, Luscombe HA, Kauh YC. Leukemia cutis masquerading as chronic paronychia. *Int J Dermatol*. 1985 Nov. 24 (9): 595-7.
20. Simon CA, Su WP, Li CY. Subungual leukemia cutis. *Int J Dermatol*. 1990 Nov. 29 (9): 636-9.
21. Beynet D, Oro AE. Leukemia cutis presenting as a Sister Mary Joseph nodule. *Arch Dermatol*. 2004 Sep. 140 (9): 1170-1.
22. Buechner SA, Li CY, Su WP. Leukemia cutis. a histopathologic study of 42 cases. *Am J Dermatopathol*. 1985; 7: 109-119.
23. Cho-Vega JH, Medeiros LJ, Prieto VG, et al. Leukemia cutis. *Am J Clin Pathol*. 2008; 129: 130-142.
24. Wagner G, Fenchel K, Back W, et al. Leukemia cutis – epidemiology, clinical presentation, and differential diagnoses. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012; 10: 27-36.
25. Rao AG, Danturty I. Leukemia cutis. *Indian J Dermatol*. 2012; 57: 504.
26. Baer MR, Barcos M, Farrell H, Raza A, Preisler HD. Acute myelogenous leukemia with leukemia cutis. Eighteen cases seen between 1969 and 1986. *Cancer*. 1989 Jun 1. 63 (11): 2192-200.
27. Shaikh BS, Frantz E, Lookingbill DP. Histologically proven leukemia cutis carries a poor prognosis in acute nonlymphocytic leukemia. *Cutis*. 1987 Jan. 39 (1): 57-60.
28. Chang HY, Wong KM, Bosenberg M, McKee PH, Haynes HA. Myelogenous leukemia cutis resembling stasis dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Jul. 49 (1): 128-9.
29. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood*. Oct, 2011. 118: 3785-3793.
30. Sung Ho Lee, Elisabeth Paietta, Janis Racevskis, Peter H. Wiernik. Complete resolution of leukemia cutis with sorafenib in an acute myeloid leukemia patient with FLT3-ITD mutation. *AJH*. 25 iul 2009. 701-702.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Virgil Pătrașcu, MD, PhD,
Facultatea de Medicină și Farmacie Craiova
Str. Petru Rareș nr. 2-4, Craiova, Romania
e-mail: vm.patrascu@gmail.com

Correspondance address: Virgil Pătrașcu, MD, PhD,
University of Medicine and Pharmacy from Craiova
Petru Rares Street, No2-4, 200345, Craiova, Romania
e-mail: vm.patrascu@gmail.com