



EDUCAÇÃO MÉDICA CONTINUADA

Manifestações dermatológicas das neoplasias hematológicas. Parte I: lesões cutâneas específicas secundárias ☆,☆☆



Patricia Karla de Souza ^{ID}^a, Rafael Oliveira Amorim ^{ID}^{b,*},
Letícia Siqueira Sousa ^{ID}^a e Mariana Dias Batista ^{ID}^a

^a Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

^b Departamento de Dermatologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 12 de dezembro de 2021; aceito em 3 de junho de 2022

PALAVRAS-CHAVE

Leucemia mieloide;
Linfoma;
Neoplasias cutâneas;
Plasmocitoma

Resumo Manifestações cutâneas ocorrem no curso das neoplasias hematológicas e precedem, acompanham ou são tardias em relação ao diagnóstico. Decorrem de fenômenos paraneoplásicos, de infiltrações tumorais, da imunossupressão decorrente da própria doença hematológica ou do seu tratamento. Cabe ao dermatologista ter conhecimento dessas manifestações que podem auxiliar tanto no diagnóstico da doença de base quanto na diminuição da morbidade. Esta revisão (parte I), aborda as lesões cutâneas associadas à infiltração direta por neoplasias hematológicas sistêmicas.

© 2022 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

As malignidades hematológicas são um grupo de neoplasias de comportamento e clínica extremamente heterogêneas que levam a quadros agressivos ou indolentes, agudos ou

crônicos, com diferentes prognósticos e acometimentos de diversos órgãos.¹ A pele pode estar envolvida de maneira específica, por meio de infiltrações por células malignas, ou inespecífica, como nas doenças cutâneas paraneoplásicas, nas alterações comuns às disfunções hematológicas, como palidez, equimoses, entre outros, e nas relacionadas ao tratamento e infecções oportunistas.^{1,2} O acometimento cutâneo impacta substancialmente a qualidade de vida do doente hematológico, além de poder comprometer o prognóstico em diferentes casos.¹

As lesões cutâneas específicas secundárias à infiltração de malignidade hematológica sistêmica (parte I) e as doenças cutâneas paraneoplásicas mais comuns associadas a essas neoplasias sistêmicas (parte II) serão discutidas. Os linfomas cutâneos primários não serão abordados. A **tabela 1** descreve resumidamente as afecções revisadas e

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.06.002>

☆ Como citar este artigo: Souza PK, Amorim RO, Sousa LS, Batista MD. Dermatological manifestations of hematologic neoplasms. Part I: secondary specific skin lesions. An Bras Dermatol. 2023;98:5–12.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil e no Departamento de Dermatologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: rafaelamorim78@gmail.com (R.O. Amorim).

Tabela 1 Manifestações cutâneas específicas das neoplasias hematológicas: associações e manejo

Diagnóstico dermatológico	Alteração hematológica mais frequentemente encontrada	Manifestação dermatológica típica	Manejo
Leucemia cútis	LMA Outras: LLC, LMMA, SMD, LLA, linfoma/leucemia de células T	Nódulos, placas e pápulas firmes, lisas, acastanhada, eritematosa e/ou violácea Erosões, ulcerações, descamação eventual Tronco, extremidades, face	Tratamento farmacológico antileucemia TMO alogênico Resgate com DLI (infusão de linfócitos do doador) na recidiva pós TMO alogênico
Plasmocitoma cutâneo	MM	Mucosa: hiperplasia gengival Nódulos eritemato-violáceos, isolados, lisos, arredondados	Radioterapia Tratamento da doença de base +/- Radioterapia Primário cutâneo: Radioterapia; Cirurgia seguida de radioterapia ou quimioterapia
Linfomas cutâneos secundários	Linhagem T/NK Outras: linhagem B madura, neoplasias hematológicas imaturas, linfoma de Hodgkin	Nódulos (60% dos casos) Máculas, patches e placas Ulceração (9% dos casos) Linhagem T/NK: lesões múltiplas/disseminadas; mau prognóstico	Tratamento do linfoma de base

Tabela 2 Dados epidemiológicos das manifestações cutâneas específicas das neoplasias hematológicas

Diagnóstico Dermatológico	Dados epidemiológicos
Leucemia cútis (prevalência)	LMA - 10%-15% LLC - 4%-27% LLA - 1%-3% LMC - 2%
Plasmocitoma cutâneo (prevalência)	MM - 4%
Linfomas cutâneos secundários (frequência relativa)	Linhagem T/NK - 48%-72% Linhagem B madura - 21%-25% Neoplasias hematológicas imaturas - 4%-8% Linfoma de Hodgkin - 0%-4%

seu tratamento, e a [tabela 2](#), os dados epidemiológicos das mesmas segundo a literatura.

Lesões cutâneas específicas secundárias a infiltração de malignidade hematológica sistêmica

Leucemia cútis

Leucemias são proliferações neoplásicas de leucócitos e seus precursores na medula óssea e sangue periférico.^{3,4} São de origem mieloide ou linfoide e, de acordo com a maturação celular, aguda ou crônica.^{5,6} Leucemia cútis (LC) é a manifestação cutânea extramedular pela infiltração das células leucêmicas na epiderme, derme ou subcutâneo.^{3,7}

Surge antes, durante ou após a manifestação da forma sistêmica como ocorrência extramedular da doença inicial, como a primeira manifestação da doença hematológica ou, raramente, como doença primária.^{7,8} Denomina-se leucemia aleucêmica os infrequentes casos que surgem antes do envolvimento da medula óssea ou sangue periférico, cujo envolvimento sistêmico pode demorar meses a anos para aparecer.^{9,10}

A LC acomete mais frequentemente indivíduos com leucemia mieloide aguda (LMA), contudo é vista ainda na leucemia mieloide crônica (LMC), leucemia linfóide aguda (LLA), leucemia linfocítica crônica (LLC), síndrome mielodisplásica (SMD), linfoma/leucemia de célula T (ATLL) e raramente na leucemia das células cabeludas (LCP) e leucemia de células plasmáticas.^{3,4,6,8,11}

A frequência reportada na literatura varia de 2,1% a 30%, dependendo do tipo da leucemia primária, porém carecem dados exatos e robustos.^{3,4} Existe ainda, nos diversos estudos, uma problemática na definição da terminologia em relação aos termos leucemia cútis, sarcoma mieloide, sarcoma granulocítico e cloroma que interfere nos dados epidemiológicos. O sarcoma mieloide/granulocítico é descrito no sistema nervoso central, trato gastrointestinal, linfonodos, testículos, ovários, ossos e peritônio, além da pele. Sua ocorrência é ligada a doenças leucêmicas da linhagem celular mieloide, principalmente a LMA, mas ocorre também na LMC, SMD e outras doenças mieloproliferativas.^{6,12} A palavra "cloroma", historicamente descrita no século XIX, vem da palavra grega *chloros*, que significa verde, pela aparência esverdeada do tumor em razão da oxidação da mieloperoxidase.¹³ Os termos sarcoma granulocítico/mieloide surgiram ao redor de 1965, porém não contemplam a origem real do tumor que ocorre

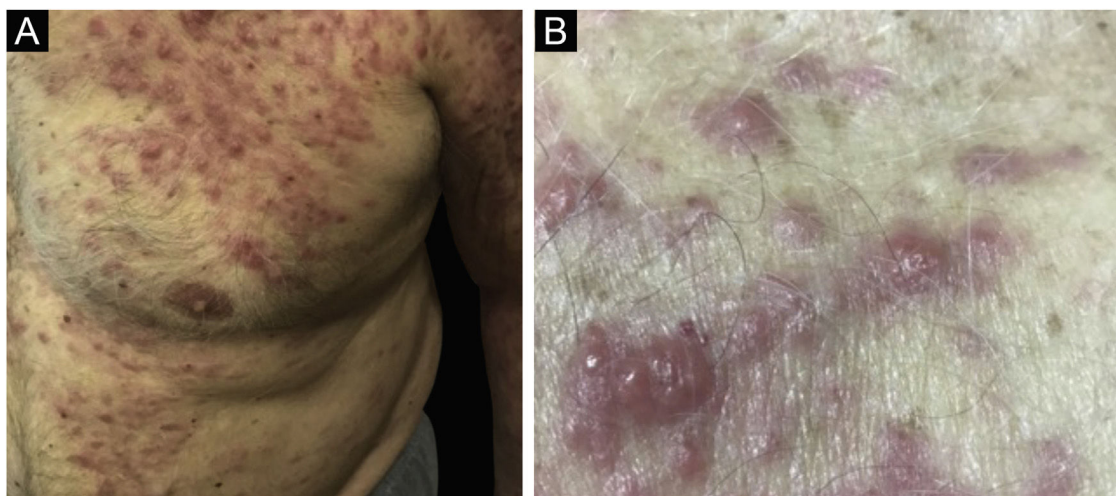


Figura 1 Leucemia cútis em doente com LMA. (A) Múltiplas pápulas e nódulos eritematosos, infiltrados, de superfície lisa acometendo tronco e membro superior. (B) Lesões em maior aumento.

no tecido hematopoiético;³ assim, a OMS, em 2016, definiu sarcoma mielóide como massa tumoral de blastos mielóides com ou sem maturação, que ocorre em qualquer local anatômico além da medula óssea. O termo cloroma permanece em uso apesar de nem todos os casos apresentarem grânulos contendo mieloperoxidase.¹³ Esta revisão acata o direcionamento dado por Vega et al. em que LC é um termo amplo que engloba as infiltrações cutâneas de qualquer tipo de leucemia, incluindo sarcoma mielóide, sarcoma granulocítico ou cloroma.¹⁴

Considerando os diversos tipos de leucemias, observa-se na LMA a prevalência de LC de 10%-15%,^{2,3,8,9} dos quais os subtipos mielomonocítico (LMMA) e monocítico (LMMo) são os mais afetados, em até metade dos casos.^{2,5,6} Na LLC, forma de apresentação mais comum das leucemias sistêmicas, a LC é relatada em 4%-27% destas,^{3,15,16} mais frequentemente observada na síndrome de Richter, que é a rara transformação da LLC em linfoma de grandes células.¹⁵ Em relação aos outros tipos de leucemia, dados mostram envolvimento de 1%-3% na LLA e 2% na LMC.⁹

O mecanismo patogênético da invasão da pele por células leucêmicas não está bem elucidado, aventando-se que os receptores de quimiocinas e moléculas de adesão têm papel fundamental. Estuda-se também o papel das alterações citogenéticas relacionadas a esse tipo de tumor.^{2,6,11}

Clinicamente, as lesões não são patognomônicas, pois são polimórficas, únicas ou, principalmente, múltiplas (fig. 1).^{7,10} Não existe localização preferencial para o aparecimento da doença, apesar de ser mais descrita no tronco, extremidades e face,^{6,8} mas raramente é vista na região palmoplantar.³ Alguns autores mencionam que a infiltração ocorre preferencialmente em locais com inflamação ou infecção cutânea prévia.^{8,14,16} A morfologia das lesões não colabora para o diagnóstico da linhagem celular envolvida.^{2,3,6} Apresentam-se como nódulos, placas e pápulas de consistência variadas, normalmente são firmes, de diversos tamanhos e coloração acastanhada, eritematosa e/ou violácea, muitas vezes purpúricas (fig. 2) pela trombocitopenia que acompanha o quadro.^{2,4} A superfície normalmente é lisa (fig. 3), mas erosões,



Figura 2 Leucemia cútis em paciente com LMA - pápulas purpúricas confluentes e algumas isoladas com superfície rugosa na face lateral do braço esquerdo.

ulcerações e presença de descamação eventualmente são vistas.³ Outras formas de apresentação clínica da LC são muito raras como os exantemas maculopapulares, eritrodermia esfoliativa e úlceras únicas, raramente múltiplas.^{3,4,7} Apresentações atípicas foram descritas em casos isolados como lesões psoriasiformes, face leonina, máculas figuradas, papulovesículas.^{3,17} A forma aleucêmica é descrita como difusa e papulonodular.⁶ Mais de 80% das lesões cutâneas são assintomáticas; poucos doentes relatam dor ou prurido.⁴ A localização e distribuição também não se correlacionam a qualquer tipo celular específico da LC,^{10,12} entretanto alguns autores associam os quadros generalizados a formas agudas de leucemia, enquanto lesões solitárias, agrupadas ou dispersas a crônicas ou agudas.³ A dinâmica de aparecimento da infiltração também é relacionada ao tipo de leucemia - a de aparecimento rápido, em surtos, associa-se a formas agudas, enquanto a de aparecimento gradual, à crônica. Na LLC, as lesões específicas cutâneas aparecem nos estágios tardios da doença, cerca de 40 meses após as primeiras manifestações sistêmicas.^{15,16}

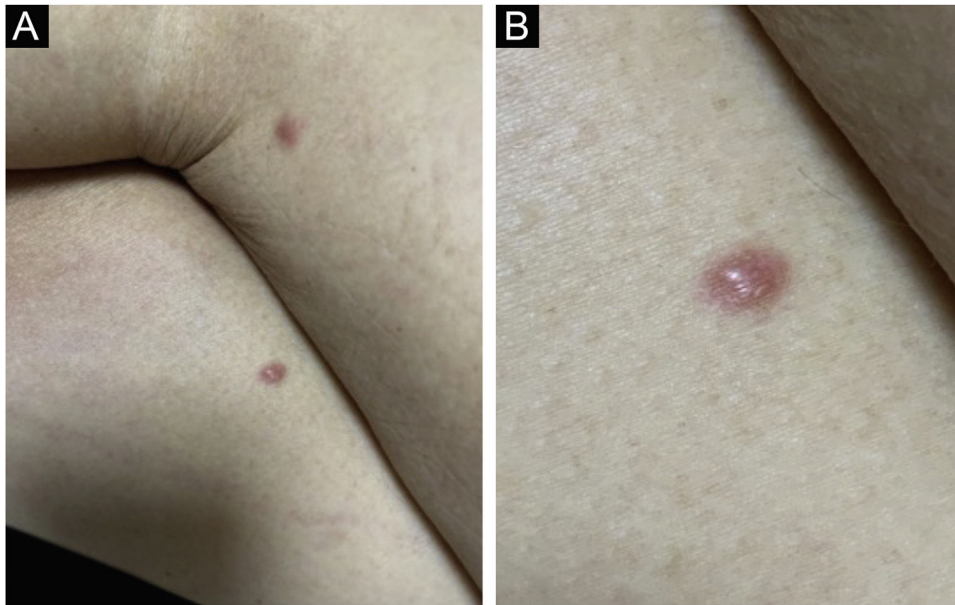


Figura 3 Leucemia cútis em doente com LMA. (A) Recidiva pós-TMO alogênico - duas pápulas isoladas eritematosas, lisas, de consistência endurecida em ambas as coxas. (B) Detalhe da lesão em maior aumento.

A mucosa oral pode ser afetada, e a hiperplasia gengival é a condição clínica mais vista, frequentemente hemorrágica com evolução para necrose.^{3,4} Esse tipo de acometimento mucoso é visto especialmente na LMA e LMMA. Raramente, na LLC e outras leucemias são observadas úlceras, pápulas e nódulos orais.³

Na infância, observa-se a LC em 1/3 dos casos de leucemia sistêmica, principalmente nas formas congênitas.^{4,18,19} A LMA é o tipo de leucemia mais associada a LC nessa faixa etária.¹⁸ Na leucemia congênita, as lesões, em 30% dos casos, assumem aparência de “*blueberry muffin*”.¹⁴

Correlacionando a temporalidade do aparecimento do acometimento cutâneo em relação ao sistêmico, 55%-77% dos casos as lesões de LC aparecem em casos já diagnosticados com leucemia,⁴ e somente em 23%-38% aparecem concomitantemente às manifestações sistêmicas.^{3,7,8} Em estudo recente, Yook et al. (2022) relatam que 71%-100% dos casos de LC aparecem no momento ou após o diagnóstico da leucemia sistêmica.⁹

A biópsia de pele é o padrão ouro para diagnóstico, feito com base na avaliação histopatológica, considerando o padrão de distribuição, achados citológicos e características imuno-histoquímicas.^{3,10,12} A característica citológica varia de acordo com o tipo de leucemia de base.¹⁰ O infiltrado é perivascular e/ou perianexial, nodular ou difuso, ocupando principalmente a derme profunda e subcutâneo, com células necróticas, figuras de mitose e pleomorfismo nuclear.^{3,14,17} A imuno-histoquímica ajuda a diferenciar a linhagem celular, especialmente em caso de dúvida diagnóstica em relação a linfoma cutâneo. As alterações mieloides são diagnosticadas pela ausência de marcadores específicos de células T e B e pela expressão de marcadores mielomonocíticos como CD68, CD43, CD33, lisozima, mieloperoxidase, CD117 e CD15.¹⁶ Já a LC da LLC é caracterizada pela coexpressão de CD19, CD5, CD20, CD79 e CD23.¹⁶ O resultado dessas alterações sempre deve ser correlacionado com os

achados da medula óssea e sangue periférico, além de estudos genéticos moleculares.^{6,10} Em casos de ausência de história de leucemia, o diagnóstico pode ser difícil, já que existe a possibilidade de que as células sejam pouco diferenciadas e ocorra dificuldade diagnóstica, confundindo com linfoma não Hodgkin.^{6,12} Exames de imagem colaboram nos casos de nódulos subcutâneos contribuindo para localização, contagem do número de lesões e diagnóstico diferencial.²⁰

Não existe consenso para o tratamento da LC. O tratamento sistêmico é o direcionado para tratar a doença de base, e existem poucos estudos randomizados que avaliem especificamente a resposta. A escolha do protocolo depende da linhagem celular envolvida, das características imuno-histoquímicas e do tempo de aparecimento em relação à doença sistêmica e de alterações citogenéticas.¹⁰ O tempo de evolução é fundamental nessa escolha e deve-se considerar inclusive se o caso é ou não uma recidiva. Frente a esse conhecimento, opta-se pelo tratamento quimioterápico tradicional antileucemia, consolidação com transplante de medula óssea (TMO) alogênico ou resgate com infusão de linfócitos do doador (DLI) nos pós-TMO alogênico.^{4,12} A radioterapia que aborda a lesão localmente também pode ser usada, principalmente em lesão isolada, em recorrência após o TMO ou nos casos em que sintomas causados pela tumoração, por compressão, precisam ser rapidamente aliviados.^{4,6}

Vários estudos associam a presença da LC a prognóstico desfavorável quando comparado à taxa de sobrevida geral da doença sistêmica.^{2,7,12} Considerando a doença crônica, o aparecimento da LC demonstra a presença da fase blástica, que sugere progressão para forma aguda.^{14,21} As possíveis anormalidades citogenéticas detectadas por meio dos estudos do cariótipo e hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) demonstram o comportamento agressivo.¹⁷ Os dados existentes indicam que a sobrevida após um ano é muito baixa, com base em estudos com casuística pequena.^{6,17} No

estudo de Chang et al., 74,3% dos casos de LC faleceram em até um ano, e a sobrevida média foi de 7,2 meses.⁴ Yook et al. (2022) demonstraram que 84% dos pacientes morreram após o diagnóstico da LC, dos quais 93% desses em 10 meses.⁹ A sobrevida associada a LC nos casos de LMA e LMMA chega a apenas quatro meses.³ Uma coorte de 2019 mostra que pacientes com LMA e LC têm 2,06 mais chances de morrer do que pacientes sem infiltração cutânea.²¹ Na LLC, existem dados que demonstram que o prognóstico é ligado à característica histológica, sendo ruim - sobrevida de 49% em dois anos - quando existem mais de 5% de grandes linfócitos B no infiltrado cutâneo e favorável - sobrevida de 97% em dois anos - quando existe mais de 95% de linfócitos B pequenos.¹⁶ Estudos recentes demonstram que na ausência de uma progressão da doença sistêmica, como para a síndrome de Richter, a LC da LLC não leva a piora do prognóstico.¹⁵ Contudo, a literatura ainda é escassa e conflitante na avaliação da presença da LC e prognóstico da doença de base.⁶

Plasmocitoma cutâneo

As discrasias de células plasmáticas são caracterizadas pela expansão neoplásica clonal de células que secretam imunoglobulinas monoclonais. O espectro clínico é diverso e agrupa entidades de diferentes gravidades, desde gamopatia monoclonal assintomática de significado incerto (MGUS) a malignidades de maior gravidade clínica, como o mieloma múltiplo (MM).²²

É chamado plasmocitoma cutâneo a rara neoplasia de células plasmáticas que infiltra a pele, seja por envolvimento direto, por contiguidade de um foco próximo, ou a distância, via hematogênica ou linfática.^{22,23} Os plasmocitomas cutâneos mais descritos surgem no contexto do MM, geralmente como complicação tardia.²⁴ Poucos casos são relatados na literatura, ocorrendo em menos de 4% dos casos, porém alguns autores acreditam que exista subdiagnóstico, já que nos dados de autópsias de pacientes com MM o número de acometimento extramedular cutâneo é muito maior.²⁴⁻²⁶ Existe uma forma muito mais rara, o plasmocitoma primário cutâneo, que ocorre sem a evidência de outra doença plasmocitária medular ou extramedular, atualmente classificado no grupo dos linfomas da zona marginal. Os plasmocitomas cutâneos são associados a todas as classes de imunoglobulinas, excetuando-se a IgE; os relacionados a IgG são os mais observados.²³

A forma clínica mais representativa são nódulos eritemato-violáceos (fig. 4), isolados, lisos, arredondados, porém existe descrição de casos infrequentes de nódulos cor da pele.²⁶ Não é observada diferença no quadro clínico de acordo com a imunoglobulina envolvida.

Estudos demonstram que o microambiente do tumor é o maior regulador do processo metastático no envolvimento extramedular das neoplasias plasmáticas, porém o mecanismo exato não é compreendido.²⁶

A biópsia seguida de exame histopatológico e imunohistoquímica confirma o diagnóstico. O infiltrado plasmocitário nodular é o principal padrão encontrado, seguido pelo intersticial. Presença de imunoreatividade para CD138 é constante, além da frequente ausência de expressão para CD45 e CD20.^{24,26}

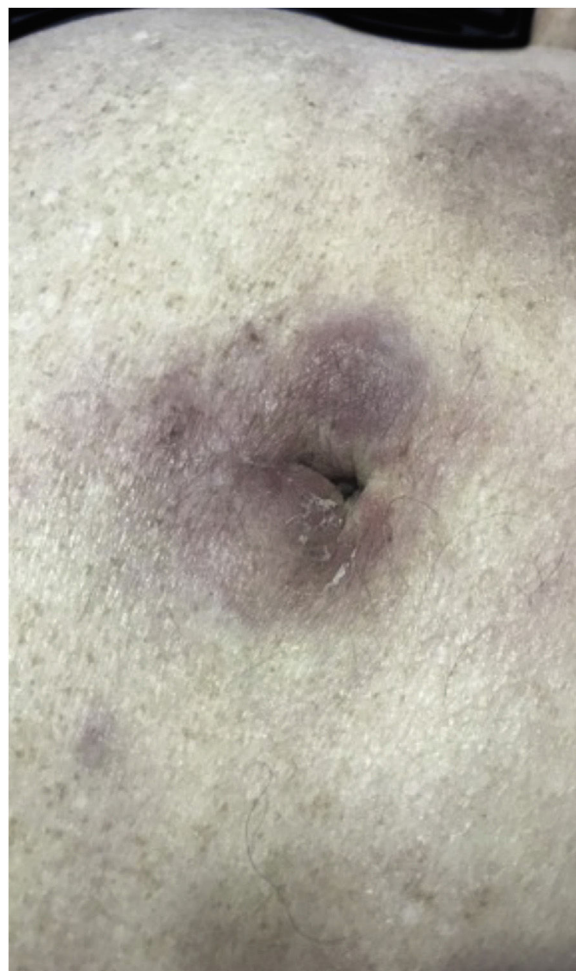


Figura 4 Plasmocitoma cutâneo. Nódulos eritemato-violáceos, mal delimitados e infiltrados na região periumbilical.

O prognóstico é ruim, e a média de sobrevida é 8,5 meses.^{24,25} É descrito que a deleção do gene RB1 é associada a pior prognóstico.²⁴

O tratamento para os plasmocitomas com envolvimento sistêmico é o da doença de base, com ou sem radioterapia associada. Os plasmocitomas primários cutâneos são tratados isoladamente com radioterapia ou cirurgia seguido por radioterapia localizada e/ou quimioterapia.²⁵

Linfomas cutâneos secundários

Linfomas cutâneos podem ser subdivididos em dois grandes grupos: os primários, nos quais não há evidência de doença extracutânea no momento do diagnóstico, e aqueles que são secundários a um linfoma sistêmico.²⁷ Os linfomas cutâneos primários (LCP) representam um grupo heterogêneo de entidades e não serão abordados nessa revisão.

Os linfomas cutâneos secundários (LCS) representam 20% a 50% dos linfomas cutâneos.²⁸ Podem ser classificados, de acordo com a linhagem celular que os originou, em linfoma T/NK ou linfoma B.²⁸ Entre os casos relatados de LCS na literatura, a frequência relativa da linhagem T/NK madura variou de 48% a 72% em diferentes estudos, da linhagem B madura de 21% a 45%,

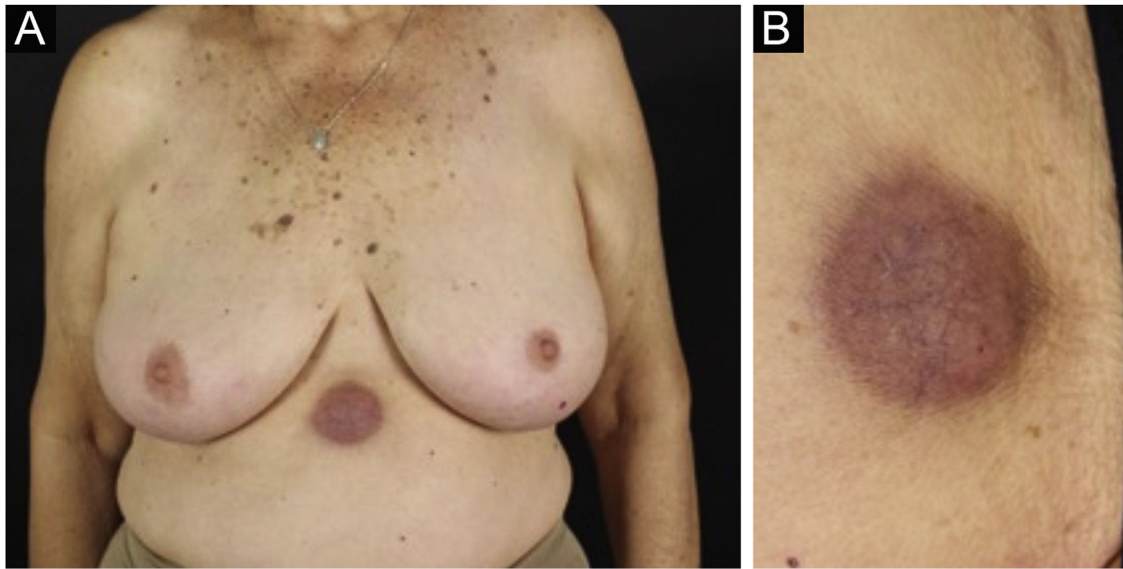


Figura 5 Linfoma folicular cutâneo secundário. (A) Tumoração subcutânea eritemato-acastanhada infiltrada com telangiectasias na região epigástrica. (B) Lesão em maior aumento.

enquanto as neoplasias hematológicas imaturas corresponderam a 4% a 8% dos casos e o linfoma de Hodgkin correspondeu a 0% a 4% dos casos.²⁸⁻³²

As manifestações clínicas dos LCS são polimórficas. Nódulos estão presentes frequentemente (fig. 5), em até 60% dos casos, mas máculas, *patches* e placas também podem ocorrer. Ulceração ocorre em até 9% dos casos. A morfologia das lesões não se correlacionou com a sobrevida em uma casuística.²⁸

Pacientes com LCS de linhagem T/NK manifestam mais frequentemente lesões múltiplas ou disseminadas. A presença de lesões disseminadas é um fator de mau prognóstico.²⁸ Linfomas de células T periféricas podem se manifestar clinicamente por nódulos ou tumorações, mas há descrição de erupções generalizadas maculopapulares ou urticariformes, com variação da morfologia das lesões no mesmo paciente ao longo do tempo.³³

Para o linfoma anaplásico CD30+, há também diferenças significativas entre a forma cutânea primária e a forma secundária. O linfoma cutâneo anaplásico CD30+ secundário (fig. 6) é mais frequentemente caracterizado por pápulas e nódulos, tem maior frequência de sintomas B e tem pior prognóstico, com maior mortalidade e menor sobrevida em 5 anos.³⁴

O linfoma de Hodgkin é associado a manifestações cutâneas específicas em menos de 1% dos casos, geralmente em doença avançada refratária.³⁵ O modo de disseminação é por extensão direta de células neoplásicas para a pele.³⁶ Envolvimento cutâneo por extensão direta também foi descrito em linfomas B nodais de alto grau.³⁷

O diagnóstico dos LCS depende do diagnóstico do linfoma nodal associado. O diagnóstico dos linfomas é complexo e engloba fatores clínicos, morfológicos, histopatológicos, imuno-histoquímicos e moleculares.³⁸ O imunofenótipo caracterizado por expressão de CD20 e CD79a identifica



Figura 6 Linfoma anaplásico CD30+ cutâneo secundário - placa eritematosa, infiltrada, mais elevada e vinhosa na porção central na linha axilar posterior à direita.

linfomas de linhagem celular B, enquanto o marcador CD3, assim como os marcadores CD2, CD7 e LAT, identificam a linhagem celular T. Outros marcadores utilizados para o diagnóstico e classificação de linfomas são o marcador panlinfocitário CD45, o marcador de células NK CD56 e outros marcadores citotóxicos para células T e NK. Muitas vezes, apenas fatores clínicos, histopatológicos e imuno-histoquímicos não são suficientes para estabelecer o diagnóstico de linfoma. Nesses casos, são utilizados também métodos moleculares para pesquisa de clonalidade e identificação da linhagem celular envolvida.³⁸ Para diferenciar entre LCP e LCS, é necessário estadiar o paciente com exames de imagem, biópsia de medula óssea, citometria de fluxo do sangue periférico ou outros métodos, a fim de avaliar a presença de comprometimento nodal ou de outros órgãos no momento do diagnóstico, que caracteriza os LCS.

Quando o envolvimento cutâneo ocorre nos primeiros seis meses do diagnóstico, o prognóstico é pior do que nos casos em que lesões cutâneas secundárias ocorrem após seis meses do diagnóstico.²⁸ Quando comparados aos LCP, os LCS têm pior sobrevida em cinco anos. A sobrevida em cinco anos dos LCS é de 31%, enquanto para os LCP varia de 87% a 92,5%.³⁹

O tratamento do LCS é o tratamento do linfoma nodal que o originou. Opta-se por radioterapia isolada para formas localizadas, ou combinada à quimioterapia para doença agressiva. Para os linfomas B, o anticorpo anti-CD20 rituximabe é frequentemente utilizado, em conjunção ou não à poliquimioterapia. Outros tratamentos utilizados nos linfomas refratários incluem brentuximabe vedotina, ibrutinibe, acalabrutinibe e idelalisibe. Imunoterapia com inibidores de *checkpoint* também foi associada nos últimos anos ao arsenal terapêutico dos linfomas.⁴⁰ O transplante de medula óssea é uma alternativa para casos refratários. Células CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T*) também demonstraram resultados promissores em neoplasias hematológicas refratárias.⁴¹

Conclusão

Nesta revisão/parte I, demonstramos aos dermatologistas, hematologistas e clínicos a importância do exame dermatológico completo e da familiaridade com as alterações cutâneas, que podem representar infiltração neoplásica de um quadro já conhecido ou mesmo lesão que anteceda o diagnóstico sistêmico. A elucidação etiológica sempre precisa ser confirmada por biópsia de pele seguida pelo exame anatomopatológico e imuno-histoquímico. A identificação desse tipo de lesão extramedular auxilia na tomada de decisões em relação ao tratamento, que, se precoce, tem chance de alterar o prognóstico.

Observa-se a necessidade de mais trabalhos epidemiológicos nessa área de conhecimento, para que haja dados estatísticos robustos e confiáveis. Evidencia-se, ainda a importância de uma equipe multidisciplinar trabalhando de modo conjunto a esse doente tão complexo, no qual o dermatologista é o especialista responsável em avaliar e diagnosticar as alterações cutâneas.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Patricia Karla de Souza: Concepção do estudo; redação do artigo e revisão crítica do conteúdo intelectual importante; desenho do estudo em conjunto com coautores; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Rafael Oliveira Amorim: Redação do artigo e revisão crítica do conteúdo intelectual importante; desenho do estudo em conjunto com coautores; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Leticia Siqueira Sousa: Redação do artigo e revisão crítica do conteúdo intelectual importante; desenho do estudo em conjunto com coautores; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Mariana Dias Batista: Redação do artigo e revisão crítica do conteúdo intelectual importante; desenho do estudo em conjunto com coautores; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Malei R, Genovese G, Solimani F, Guglielmo A, Pileri A, Portelli F, et al. Immune-Mediated Dermatoses in Patients with Hematological Malignancies: A Comprehensive Review. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21:833-54.
2. Li AW, Yin ES, Stahl M, Kim TK, Panse G, Zeidan AM, et al. The skin as a window to the blood: Cutaneous manifestations of myeloid malignancies. *Blood Rev.* 2017;31:370-88.
3. Wagner G, Fenchel K, Back W, Schulz A, Sachse MM. Leukemia cutis - epidemiology, clinical presentation, and differential diagnoses. *J Deut Dermatol Ges.* 2012;10:27-33.
4. Chang YW, Lee CH, Tseng HC. Leukemia cutis in a medical center in southern Taiwan: A retrospective study of 42 patients *J Formos Med Assoc.* 2021;120:226-33.
5. Martínez-Leboráns L, Victoria-Martínez AM, Torregrosa-Calatayud JL, Alegre de Miquel V. Leucemia cutis Serie de 17 casos y revisión de la literatura. *Actas Dermo-Sifiliogr.* 2016;107:e65-9.
6. Bakst R, Powers A, Yahalom J. Diagnostic and Therapeutic Considerations for Extramedullary Leukemia. *Curr Oncol Rep.* 2020;22:79.
7. Donaldson M, Ebia MI, Owen JL, Choi JN. Rare case of leukemia cutis presenting as erythroderma in a patient with acute myeloid leukemia. *JAAD Case Rep.* 2019;5:121-3.
8. Haidari W, Strowd LC. Clinical characterization of leukemia cutis presentation. *Cutis.* 2019;104:326-30.
9. Yook HJ, Son JH, Kim YH, Han JH, Lee JH, Park YM, et al. Leukemia Cutis: Clinical Features and Outcomes of 56 Patients. *Acta Dermato-Venerol.* 2022;102:adv00647.

10. Li L, Wang Y, Lian CG, Hu N, Jin H, Liu Y. Clinical and pathological features of myeloid leukemia cutis. *An Bras Dermatol*. 2018;93:216–21.
11. Robak E, Jesionek-Kupnicka D, Robak T. Skin changes in hairy cell leukemia. *Ann Hematol*. 2021;100:615–25.
12. Grunwald MR, McDonnell MH, Induru R, Gerber JM. Cutaneous manifestations in leukemia patients. *Semin Oncol*. 2016;43:359–65.
13. Shallis RM, Gale RP, Lazarus HM, Roberts KB, Xu ML, Seropian SE, et al. Myeloid sarcoma, chloroma, or extramedullary acute myeloid leukemia tumor: A tale of misnomers, controversy and the unresolved. *Blood Rev*. 2021;47:100773.
14. Cho-Vega JH, Medeiros LJ, Prieto VG, Vega F. Leukemia Cutis. *Am J Clinl Pathol*. 2008;129:130–42.
15. Fried LJ, Criscito MC, Stevenson ML, Pomeranz MK. Chronic lymphocytic leukemia and the skin: implications for the dermatologist. *Int J Dermatol*. 2022;61:519–31.
16. Morozova EA, Olisova OYu, Nikitin EA. Cutaneous manifestations of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Intl J Hematol*. 2020;112:459–65.
17. Hurley M, Ghahramani G, Frisch S, Armbrecht ES, Lind AC, Nguyen TT, et al. Cutaneous Myeloid Sarcoma: Natural History and Biology of an Uncommon Manifestation of Acute Myeloid Leukemia. *Acta Dermato-Venereol*. 2013;93:319–24.
18. Andriescu EC, Coughlin CC, Cheng CE, Prajapati VH, Huang JT, Schmidt BA, et al. Pediatric leukemia cutis: A case series. *Pediatr Dermatol*. 2019;36:658–63.
19. Osmola M, Gierej B, Kłosowicz A, Waszczuk-Gajda A, Basak GW, Jędrzejczak WW, et al. Leukaemia cutis for clinicians, a literature review. *Adv Dermatol Allergol*. 2021;38:359–65.
20. Magdy M, Abdel Karim N, Eldessouki I, Gaber O, Rahouma M, Ghareeb M. Myeloid Sarcoma. *Oncol Res Treat*. 2019;42:224–9.
21. Wang CX, Pusic I, Anadkat MJ. Association of Leukemia Cutis With Survival in Acute Myeloid Leukemia. *JAMA Dermatol*. 2019;155:826–32.
22. Bhutani M, Shahid Z, Schnebelen A, Alapat D, Usmani SZ. Cutaneous manifestations of multiple myeloma and other plasma cell proliferative disorders. *Semin Oncol*. 2016;43:395–400.
23. Bayer-Garner IB, Smoller BR. The spectrum of cutaneous disease in multiple myeloma. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:497–507.
24. Hwang N, Ham JY, Suh JS. A case of primary plasma cell leukemia exhibiting hemophagocytic plasma cells relapsed with multiple cutaneous plasmacytoma. *Blood Res*. 2017;52:324–6.
25. Panse G, Subtil A, McNiff JM, Glusac EJ, Ko CJ, Galan A, et al. Cutaneous Involvement in Plasma Cell Myeloma. *Am J Clin Pathol*. 2021;155:106–16.
26. Woo YR, Kim JS, Lim JH, Hwang S, Kim M, Bae JM, et al. Prevalence and clinicopathologic characteristics of multiple myeloma with cutaneous involvement: A case series from Korea. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:471–8.
27. Kaddis N, Fisher D, Jacobsen ED. Cutaneous Involvement of Hematologic Malignancies. *Hematol/Oncol Clin N Am*. 2019;33:163–72.
28. Lee WJ, Won KH, Won CH, Chang SE, Choi JH, Moon KC, et al. Secondary cutaneous lymphoma: comparative clinical features and survival outcome analysis of 106 cases according to lymphoma cell lineage. *Br J Dermatol*. 2015;173:134–45.
29. Park JH, Shin HT, Lee DY, Lee JH, Yang JM, Jang KT, et al. World Health Organization–European Organization for Research and Treatment of Cancer classification of cutaneous lymphoma in Korea: A retrospective study at a single tertiary institution. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:1200–9.
30. Fujita A, Hamada T, Iwatsuki K. Retrospective analysis of 133 patients with cutaneous lymphomas from a single Japanese medical center between 1995 and 2008. *J Dermatol*. 2011;38:524–30.
31. Yasukawa K, Kato N, Kodama K, Hamasaka A, Hata H. The spectrum of cutaneous lymphomas in Japan: a study of 62 cases based on the World Health Organization Classification. *J Cutan Pathol*. 2006;33:487–91.
32. Franco R, Fernández-Vázquez A, Mollejo M, Cruz MA, Camacho FI, García JF, et al. Cutaneous Presentation of Follicular Lymphomas. *Mod Patholol*. 2001;14:913–9.
33. Walleit A, Ibbetson JS, Kearney D, Newland K, Sidhu S. Cutaneous manifestations of peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: A case series highlighting the diagnostic challenges for this heterogeneous group. *Australas J Dermatol*. 2015;56:197–201.
34. Bekkenk MW, Geelen FA, van Voorst Vader PC, Heule F, Geerts ML, van Vloren WA, et al. Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 2000;95:3653–61.
35. Introcaso CE, Kantor J, Porter DL, Junkins-Hopkins JM. Cutaneous Hodgkin’s disease. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:295–8.
36. Benninghoff DL, Medina A, Alexander LL, Camiel MR. The mode of spread of Hodgkin’s disease to the skin. *Cancer*. 1970;26:1135–40.
37. Subtil A, Gru AA. Secondary cutaneous involvement by direct extension in high-grade B-cell lymphomas. *J Cutan Patholol*. 2021;48:541–6.
38. Chan JKC, Kwong YL. Common misdiagnoses in lymphomas and avoidance strategies. *Lancet Oncol*. 2010;11:579–88.
39. Rickaby RW, Calonje E. Cutaneous involvement from systemic lymphoma. *Br J Dermatol*. 2015;173:12–3.
40. Matsuki E, Younes A. Checkpoint Inhibitors and Other Immune Therapies for Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma. *Current Treatment Options in Oncol*. 2016;17:31.
41. Qualls D, Salles G. Optimizing CAR T cell therapy in lymphoma. *Hematol Oncol*. 2021;39:104–12.