

Úlcera labial: manifestação atípica de leucemia linfocítica crônica

Ulcer on lip: atypical expression of chronic lymphocytic leukemia

Carlos Henrique de Oliveira Araújo¹. Jéssica Gomes Carneiro¹. Aline Salmito Frota¹. Hercília Maria Carvalho Queiroz¹. Juliana Maria Cavalcante Ribeiro Ramos². Carina Maria de Sena Machado². José Wilson Accioly Filho³.

1 Dermatologista ex-residente do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Residente de Dermatologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 3 Dermatologista, Professor, Preceptor da residência e Chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

RESUMO

A Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) é caracterizada pela proliferação e acúmulo progressivo de linfócitos relativamente maduros, funcionalmente incompetentes e monoclonais na corrente sanguínea, medula óssea e tecidos linfáticos. Na maioria dos casos, um único clone de linfócitos B passa por transformação maligna, mas uma pequena porcentagem dos casos envolve linfócitos T monoclonais. É doença predominantemente do idoso, com idade mediana ao diagnóstico de 70 anos. Apresentamos paciente de 78 anos, que procurou atendimento com queixa de astenia e linfadenomegalias em cadeias cervicais e epitrocleares, apresentando úlcera e aumento volumétrico de lábio inferior à esquerda, de surgimento recente. Hemograma e imunofenotipagem de sangue periférico confirmaram o diagnóstico de LLC e exame histopatológico e imunohistoquímica da lesão em lábio evidenciaram infiltração leucêmica. Tratamento específico da LLC levou à regressão completa da úlcera. Na LLC, até 25% dos pacientes são assintomáticos na ocasião do diagnóstico, mas apresentam linfocitose em sangue periférico, linfonomegalias ou esplenomegalia nos exames de rotina. Outros sintomas, como mal estar, linfadenopatia cervical dolorosa, hepatomegalia, dor esternal, infiltração amigdaliana, nódulos retroperitoneais e, raramente, infiltração cutânea, equimoses ou sangramentos também podem ser a manifestação inicial, como no caso descrito.

Palavras-chave: Úlcera. Lábio. Leucemia linfocítica crônica.

ABSTRACT

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a disorder characterized by a proliferation and progressive accumulation of relatively mature lymphocytes functionally incompetent and monoclonal antibodies in the blood, bone marrow and lymphatic tissues. In most cases, a single clone of B-lymphocytes undergoes malignant transformation, but a small percentage of cases involve monoclonal T-lymphocytes. CLL is a disease that predominantly affects the elderly, with the median age of diagnosis at 70 years. We herein report a case of 78-year-old patient who sought medical assistance complaining of asthenia and lymphadenomegaly on cervical and epitrochlear chains, with ulcer and increased volume on the left of lower lip, of recent onset. Complete blood count and peripheral blood immunophenotyping confirmed the diagnosis of CLL and histopathological and immunohistochemical examination of the lip lesion showed leukemic infiltration. Specific treatment of CLL led to a complete regression of the ulcer. In CLL, up to 25% of patients are asymptomatic at time of diagnosis, but present lymphocytosis in peripheral blood, lymphadenomegaly or splenomegaly during routine medical checkups. Other symptoms such as malaise, painful cervical lymphadenopathy, hepatomegaly, sternal pain, tonsillar infiltration, retroperitoneal nodes and, rarely, skin infiltration, ecchymosis or bleeding may also be the initial manifestation, as in this reported case.

Keywords: Ulcer. Lip. Chronic lymphocytic leukemia.

Autor correspondente: Carlos Henrique de Oliveira Araújo. Rua Joaquim Felício, 1222, Messejana, Fortaleza, Ceará. CEP: 60840-115. Telefone: +55 85 32747657/96441706. E-mail: carlus_henrique@hotmail.com

Conflito de interesses: Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 18 Mai 2015; Revisado em: 15 Jun 2015; Aceito em: 22 Jul 2015.

INTRODUÇÃO

A Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) é uma doença caracterizada pela proliferação e acúmulo progressivo de linfócitos de aspecto relativamente maduros, funcionalmente incompetentes e monoclonais na corrente sanguínea, medula óssea e tecidos linfáticos.¹

Na maioria dos casos, um único clone de linfócitos B passa por transformação maligna, mas uma pequena porcentagem dos casos envolve linfócitos T monoclonais. É a leucemia mais frequente nos países ocidentais², representando 22 a 30% de todas as leucemias do adulto, sendo rara nos países asiáticos.

Na população brasileira, a incidência é de aproximadamente 10%. A etiologia é desconhecida³ e informações sobre fatores ambientais que possam ser atribuídos como causa são consideradas de fraca associação, assim como tabagismo e agentes virais.^{3,4}

Estudos mais recentes têm demonstrado que o proto-oncogene *bcl-2* está superexpresso na LLC-B, o que leva a perda da apoptose nas células linfoides afetadas.

A LLC é uma doença predominantemente do idoso, sendo a idade mediana ao diagnóstico de 70 anos.⁵ Em até 25% dos casos, os pacientes são assintomáticos na ocasião do diagnóstico, mas apresentam linfocitose em sangue periférico, linfonodomegalias ou esplenomegalia nos exames de rotina ou durante a avaliação de doenças afins.⁶

Outros sintomas, como mal estar, linfadenopatia cervical dolorosa, hepatomegalia, dor esternal, infiltração amigdaliana, nódulos retroperitoneais e, raramente infiltração cutânea, equimoses ou sangramentos também podem ser a manifestação inicial, como descreveremos a seguir.

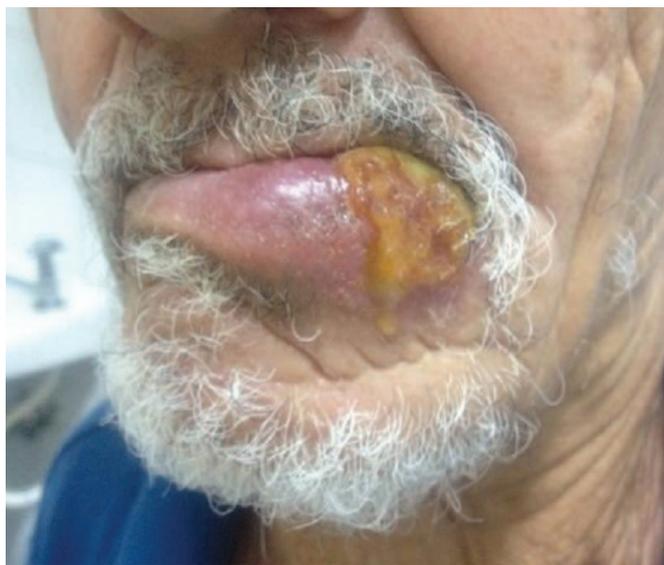


Figura 1. Úlcera infiltrada recoberta por crosta melicérica em lábio inferior, antes de antibioticoterapia para infecção secundária.

RELATO DO CASO

Apresentamos paciente de 78 anos, sexo masculino, agricultor, natural e procedente de Cascavel – CE. Procurou atendimento em consulta na hematologia, referindo astenia importante e lesões aftosas em mucosa oral, de curso transitório.

Apresentava em lábio inferior, à esquerda, lesão infiltrada com ulceração e crosta de coloração amarelada (Figura 1). Detectaram-se linfonodomegalias de pequenas dimensões em cadeias cervicais e epitrocleares.

Foi solicitado hemograma completo, que evidenciou importante leucocitose/linfocitose (175.200 leucócitos, com 166.440 linfócitos) e prosseguiu-se investigação com imunofenotipagem por citometria de fluxo de sangue periférico, que foi compatível com LLC de células B (CD23+, CD20+ de baixa intensidade, CD22+ de baixa intensidade, FMC7-).

Por haver sinais de infecção secundária, o paciente usou ciprofloxacina (500 mg, 2 vezes ao dia) por 15 dias e retornou para reavaliação (Figura 2), quando foi realizada a biopsia da lesão e a análise histopatológica demonstrou derme difusamente ocupada por proliferação de células linfocitárias atípicas, pequenas, de núcleos hipercromáticos e homogêneos, sem nucléolos evidentes e com citoplasma escasso, sugerindo proliferação neoplásica (Figura 3).

Painel de imunohistoquímica da lesão (CD5+, CD20+, CD23+, *bcl-2*+), em conjunto com os achados morfológicos, foi consistente com infiltração cutânea por proliferação neoplásica linfocítica de pequenas células. Foi iniciado tratamento com Rituximabe e Clorambucil e, após o primeiro ciclo de quimioterapia, houve regressão completa da úlcera (Figura 4).



Figura 2. Úlcera infiltrada recoberta por crosta hemática em lábio inferior, após antibioticoterapia para infecção secundária.

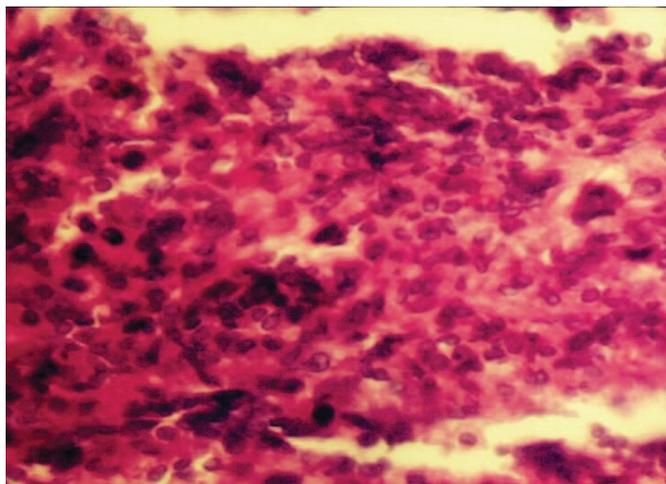


Figura 3. Análise histopatológica demonstrando derme difusamente ocupada por proliferação de células linfocitárias atípicas, pequenas, de núcleos hiper cromáticos e homogêneos, sem nucléolos evidentes e com citoplasma escasso, sugerindo proliferação neoplásica.

DISCUSSÃO

As manifestações cutâneas da leucemia incluem lesões cutâneas específicas, primárias, resultantes de infiltração direta da pele e tecido subcutâneo pelas células leucêmicas. Exemplos são leucemia cutânea, sarcomas granulocíticos e massas tumorais extra-medulares.¹ As lesões papulonodulares da leucemia cutânea apresentam-se como pápulas, placas ou nódulos dérmicos marrom-avermelhados a violáceos, endurecidos. As lesões iniciais podem ser maculares. Outras apresentações clínicas raras da leucemia cutânea incluem bolhas, ulcerações e eritrodermia resultante da infiltração leucêmica difusa da pele.²

Na LLC, o curso clínico da doença progride desde linfocitose indolente, sem outros comemorativos, até infiltração de órgãos linfoides, como linfonodos, fígado, baço e medula óssea, com consequente linfonomegalia, esplenomegalia, hepatomegalia e citopenia no sangue periférico.⁴

Nos estágios iniciais, o tratamento é indicado somente se houver presença de sintomas relacionados com a doença (sintomas B, redução da performance-status, ou sintomas ou complicações de organomegalia)⁷ ou sinais de alta atividade da LLC (tempo de duplicação de linfócitos menos que seis

REFERÊNCIAS

1. Tsimberidou AM, Keating MJ. Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies. *Cancer*. 2005;103(2):216-28.
2. Dighiero G. Chronic lymphocytic leukemia biology and prognosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005;2005:278-84.
3. Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2005;352(8):804-15.
4. Segel GB, Lichtman MA. Familial (inherited) leukemia, lymphoma, and myeloma: an overview. *Blood Cells Mol Dis*. 2004;32(1):246-61.

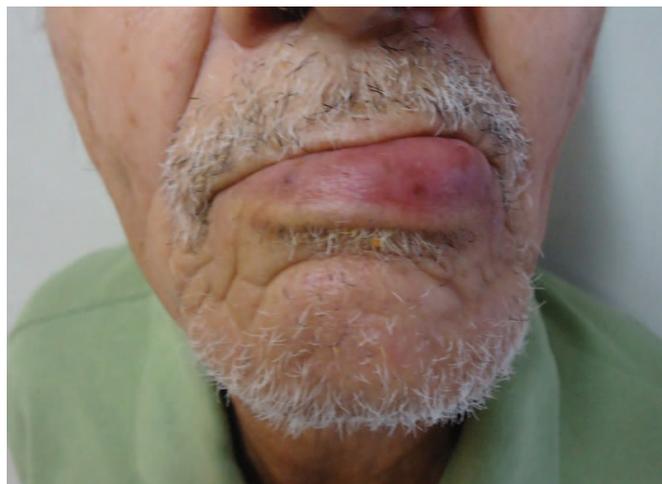


Figura 4. Após instituição de tratamento para a LLC com Rituximabe, mostrando cicatrização completa da úlcera labial.

meses ou rápido crescimento de linfonodos).⁸

A infiltração cutânea por células tumorais é pouco relatada, principalmente quando presente no momento do diagnóstico.^{9,10}

Avaliando a lesão do paciente apresentado neste trabalho, pelo aspecto macroscópico ao exame clínico, a primeira hipótese diagnóstica, antes dos exames complementares, foi de infiltração neoplásica cutânea, o que se confirmou após análise histopatológica e realização de imunohistoquímica.

O tratamento específico (Rituximabe) para LLC foi instituído e, como previsto, houve regressão da lesão com cicatrização da úlcera, corroborando o diagnóstico clínico e complementar.

Fortalece-se, através desse caso, a importância da história clínica, aliada a uma abordagem conjunta entre especialidades médicas, para o diagnóstico preciso de lesões incomuns, que teriam seu diagnóstico dificultado na ausência de tal abordagem.

Ressaltamos ainda a importância do tratamento de infecções secundárias em lesões, para que se tente resguardar as características originais da lesão elementar inicial, antes da elaboração definitiva das hipóteses diagnósticas.

5. Rawstron AC, Green MJ, Kuzmicki A, Kennedy B, Fenton JA, Evans PA, et al. Monoclonal B lymphocytes with the characteristics of "indolent" chronic lymphocytic leukemia are present in 3,5% of adults with normal blood counts. *Blood*. 2002;100(2):635-9.
6. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, Kay N, Keating MJ, O'Brien S, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 1996;87(12):4990-7.
7. Hoyer JD, Ross CW, Li CY, Witzig TE, Gascoyne RD, Dewald GW, et al. True T-cell chronic lymphocytic leukemia: a morphologic

and immunophenotypic study of 25 cases. *Blood*. 1995;86(3):1163-9.

8. Faguet GB. Chronic lymphocytic leukemia: an updated review. *J Clin Oncol*. 1994;12(9):1974-90.

9. Catovsky D, Fooks J, Richards S. Prognostic factors in chronic

lymphocytic leukaemia: the importance of age, sex and response to treatment in survival. *Br J Haematol*. 1989;72(2):141-9.

10. Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 1995;333(16):1052-7.

Como citar:

Araújo CH, Carneiro JG, Frota AS, Queiroz HM, Ramos JM, Machado CM, et al. Úlcera labial: manifestação atípica de leucemia linfocítica crônica. *Rev Med UFC*. 2015 jul-dez;55(2):46-49.