

CASO CLÍNICO

Neoplasia blástica plasmocitoide de células dendríticas

Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasia

Verónica Vilcahuamán¹, Nilda Quinto², Mirtha Pacheco², Antonio Paredes², Celia Moises², Gadwyn Sánchez², Tomas Carbajal³

RESUMEN

La neoplasia blástica plasmocitoide de células dendríticas es un tumor poco frecuente que se presenta en adultos y tiene un curso clínico desfavorable. El cuadro inicial se manifiesta por afección cutánea y posteriormente evoluciona a una enfermedad extracutánea generalizada. Se presenta el caso de un varón con lesiones tumorales, algunas de ellas necróticas, con infiltrado monomorfo de células atípicas a nivel de dermis y con inmunohistoquímica CD3 negativo, y CD4, CD56 y CD123 positivos. El cuadro correspondió a una neoplasia blástica plasmocitoide de células dendríticas con buena respuesta inicial a quimioterapia, sin embargo a los 12 meses el paciente falleció debido a un shock séptico.

Palabras clave: Neoplasia blástica plasmocitoide de células dendríticas, Quimioterapia, CD4, CD56, CD123.

SUMMARY

Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasia is a rare tumor that occurs in adults with an unfavorable clinical course. Its initial presentation is characterized by skin condition which evolves later into a widespread extracutaneous disease. We report the case of a man with skin tumors, some of them necrotic, with atypical cells monomorphic infiltrate of the dermis and with an immunohistochemistry test negative to CD3, and positive to CD4, CD56 and CD123. The case was diagnosed as a blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasia with a good initial response to chemotherapy, but the patient died 12 months later because of a septic shock.

Key words: Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasia, Chemotherapy, CD4, CD56, CD123.

INTRODUCCIÓN

La neoplasia blástica plasmocitoide de células dendríticas es un tipo de neoplasia poco conocida e infrecuente, que puede presentarse a cualquier edad (aunque predomina en la edad media y en ancianos) y suele debutar como enfermedad diseminada con frecuente afectación extraganglionar (sobretudo cutánea), además de seguir un curso clínico agresivo a pesar de haberse descrito una buena respuesta inicial con diversos regímenes quimioterápicos¹.

Presentamos un nuevo caso de esta infrecuente entidad y discutimos sus características clínico-patológicas.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 78 años nacido en Ica, procedente de Lima; tenía como ocupación anterior la pintura gráfica y refería antecedente de parálisis facial hace seis años, tratado con infiltración de toxina botulínica. Acude a la consulta con un tiempo de enfermedad de aproximadamente cuatro meses caracterizado por tumoración en abdomen, presentándose posteriormente tumoraciones en hombro derecho, brazo izquierdo, espalda, piernas, cara y cuero cabelludo; las tumoraciones eran no dolorosas, no pruriginosas y crecían de manera rápida y progresiva, tomando una coloración violácea y con necrosis central. El paciente no presentaba

¹ Residente de Dermatología. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-EsSalud. Lima-Perú.

² Médico asistente del Servicio de Dermatología. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-EsSalud. Lima-Perú.

³ Médico asistente del Servicio de Patología. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-EsSalud. Lima-Perú.

Correspondencia: Verónica Vilcahuamán Rivera a versa123@hotmail.com

síntomas sistémicos como fiebre, sudores nocturnos ni pérdida de peso. Al examen se observó tumoraciones firmes, no móviles, de diferentes tamaños variando de 1-3cm de diámetro, eritematosas, algunas violáceas y ulceradas, de bordes definidos y no dolorosas a la palpación (**Fotografías 1 a 3**); el paciente presentaba además palidez de piel y mucosas y adenomegalias móviles y poco dolorosas en la cadena ganglionar cervical de aproximadamente 1.5cm de diámetro, en la cadena axilar derecha de 2cm de diámetro y en la cadena inguinal izquierda de 3x2cm.



Fotografía 1. Lesión tumoral violácea en rostro.



Fotografía 2. Múltiples tumoraciones en hombro derecho, una de ellas con ulceración.

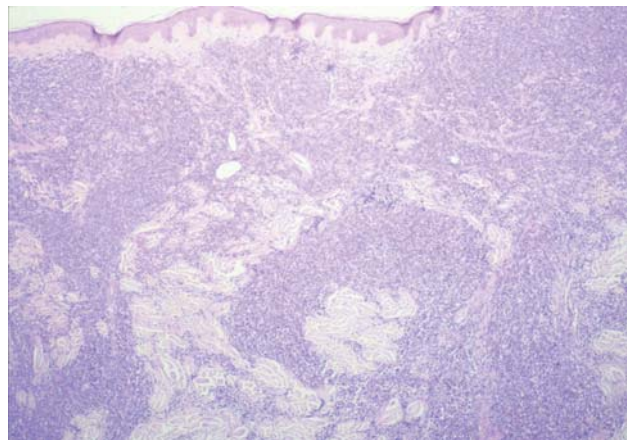
En los exámenes auxiliares hallamos anemia normocítica normocrómica (Hb: 10.9mg/dl) y plaquetopenia (82 000/mm³), sin alteración de la fórmula leucocitaria. DHL: 519U/l, β2-microglobulina: 2.89mg/l y anticuerpo para Epstein Barr negativo al igual que el set de hepatitis viral. La tomografía axial computarizada de tórax, abdomen y pelvis no presentó alteraciones.



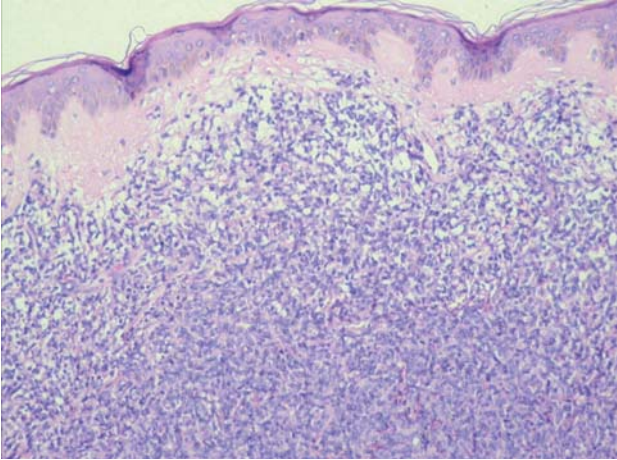
Fotografía 3. Múltiples tumores en región torácica.

Histológicamente se observó en las biopsias de piel y médula ósea células neoplásicas que infiltraban la dermis y tejido celular subcutáneo sin afectar la capa epidérmica, con una evidente zona de Grenz (**Fotografía 4**). El infiltrado neoplásico era homogéneo y conformado por células de mediano tamaño, con fina condensación de la cromatina y escaso citoplasma (**Fotografías 5 y 6**). Al estudio de inmunohistoquímica las muestras fueron negativas para CD3 (**Fotografía 7**), CD20, CD30, EBNA-2 y LMP-1, y positivas para CD4 (**Fotografía 8**), CD56 (**Fotografía 9**), LCA y Ki67.

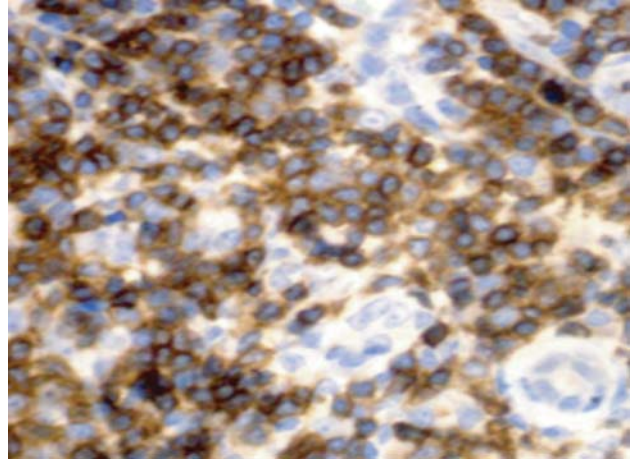
Se realizó la citometría de flujo del aspirado de médula ósea (AMO) donde se detectó 70% de células tumorales de mediano tamaño con reactividad CD4+, CD56+, CD33+, CD123+ y TdT negativo; mostrando un inmunofenotipo blástico dendrítico plasmocitoide. También se realizó citometría de flujo de la lesión en piel con un 40% de células tumorales de mediano/pequeño tamaño con reactividad CD4, CD56 y CD123 débil (**Fotografías 10 a 12**), concordando con el inmunofenotipo de la citometría del AMO. Con todos estos datos se hizo el diagnóstico de neoplasia blástica plasmocitoide de células dendríticas.



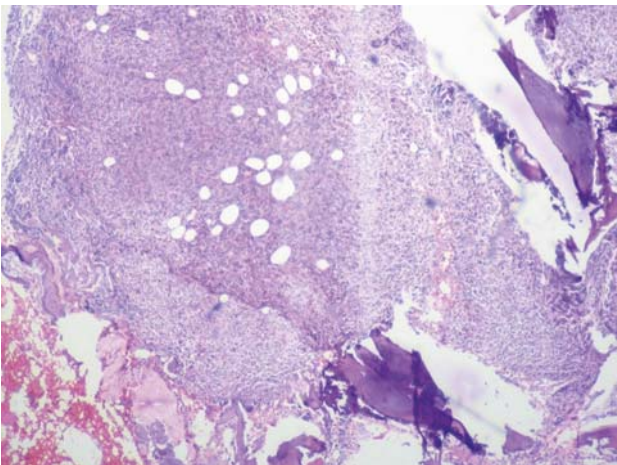
Fotografía 4. Infiltración dérmica de células neoplásicas, sin afectar epidermis y evidente zona de Grenz. HE 10X.



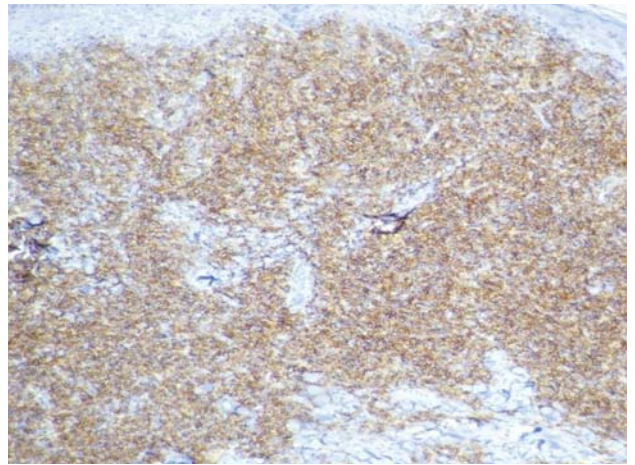
Fotografía 5. Infiltrado tumoral en piel constituido por células monomorfas, de tamaño mediano, hiper cromáticas, con presencia de alguna mitosis. HE 40X.



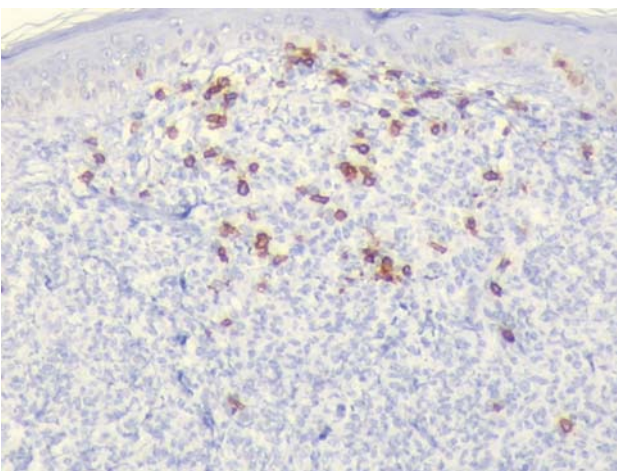
Fotografía 8. Inmunohistoquímica para CD4 positiva. CD4 40X.



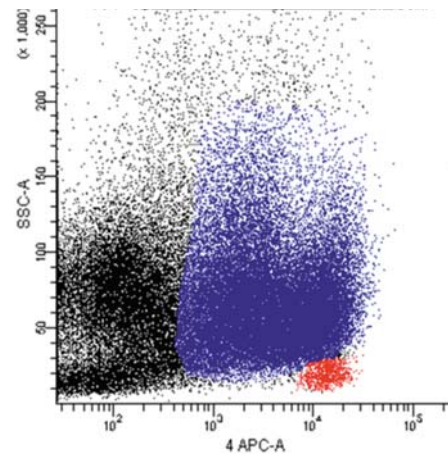
Fotografía 6. Infiltrado tumoral en medula ósea. HE 10X.



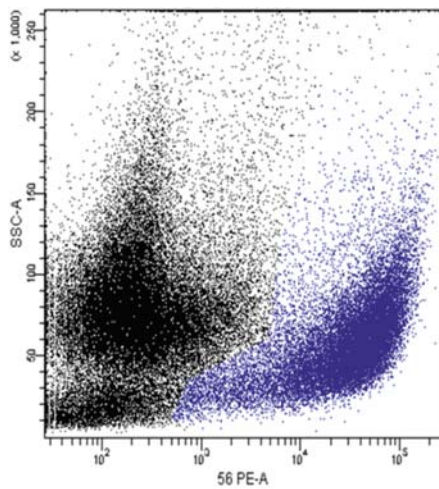
Fotografía 9. Inmunohistoquímica CD56 positiva. CD56 10X.



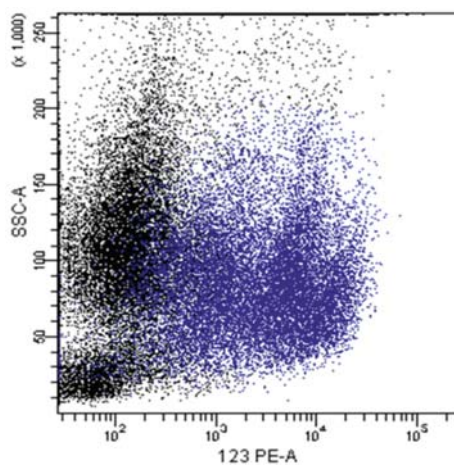
Fotografía 7. Inmunohistoquímica para CD3 negativa. CD3 10X.



Fotografía 10. Citometría de flujo: CD4 positivo.



Fotografía 11. Citometría de flujo: CD56 positivo.



Fotografía 12. Citometría de flujo CD123 positiva.

El paciente recibió tratamiento con esquema CHOP cursando con neutropenia febril, anemia y plaquetopenia severa, dos semanas antes de su tercer ciclo fue hospitalizado por cefalea y episodios de convulsiones, con tomografía axial computarizada y resonancia magnética nuclear cerebral en las que no se detectó infiltración cerebral. En el quinto ciclo de quimioterapia las lesiones en piel habían disminuido un 50%, sin embargo el paciente falleció a los 12 meses por shock séptico.

DISCUSIÓN

La neoplasia blástica plasmocitoide de células dendríticas representa el 0.7% de los linfomas cutáneos¹, y debe ser tenida en cuenta en el diagnóstico diferencial

de las neoplasias T cutáneas, la leucemia mieloide aguda y la leucemia linfoblástica con compromiso de piel, por lo cual es fundamental para su diagnóstico el uso de la inmunohistoquímica.

La apariencia blástica a nivel citológico y la expresión del CD56 inicialmente sugirió un origen de células natural killer (NK) precursoras, estudios más recientes han demostrado que las células expresan CD123 y TCL1, lo que sugiere la derivación de células dendríticas (CD) plasmocitoides. Las CD constan de tres subtipos: las mieloides o CD1, las plasmocitoides o CD2 y las células del Langerhans.

La especificidad del CD123 por las células dendríticas plasmocitoides sugiere la utilización de este marcador como un nuevo recurso para el diagnóstico de la neoplasia blástica plasmocitoide de células dendríticas, así como también la posibilidad de un nuevo abordaje terapéutico a base de anticuerpos específicos contra el CD123².

Su función de las CD consiste en establecer un mecanismo de regulación entre la respuesta inmunológica innata y la específica; son células presentadoras de antígenos, elaboran citocinas inflamatorias y posiblemente regulan procesos de tolerancia inmunológica.

En 1995 Brody et al describieron el primer caso de esta neoplasia, contando con un estudio histológico y molecular de células neoplásicas, concluyeron que éstas últimas eran células de estirpe NK con morfología e inmunofenotipo inusual, ya que presentaban aspecto monocitoide, citoplasma agranular y el inmunofenotipo CD3 negativo y positivo a CD4, CD56 y CD15. Debido a todas estas características la enfermedad fue llamada leucemia aguda NK CD4+ agranular³. Luego se fueron presentando y reportando más casos, para lo cual cada autor proponía una diferente nomenclatura, entre las que destacan leucemia/linfoma blástico NK⁴, linfoma CD4+/CD56+⁵ y neoplasia hematodérmica agranular CD4+/CD56+⁶. Finalmente en la clasificación para linfomas cutáneos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del año 2008 toma el nombre de neoplasia blástica plasmocitoide de células dendríticas⁷.

La enfermedad afecta típicamente a hombres de mediana edad o ancianos, aunque existen algunos casos descritos en niños⁸. Presenta un curso clínico desfavorable⁹⁻¹¹ e, independientemente del tratamiento, el tiempo promedio de supervivencia es de 14 meses¹².

Inicialmente puede caracterizarse por afección cutánea con presencia de nódulos únicos o múltiples que afectan predominantemente tórax y/o extremidades. Las lesiones nodulares pueden variar desde unos pocos milímetros a 10cm, suelen ser eritematosas o violáceas, presentar descamación fina y en algunas ocasiones pueden ulcerarse. La rápida difusión extracutánea es la regla, que además se caracteriza por la aparición de linfadenopatías, hepato y/o esplenomegalia e infiltración de médula ósea. En un informe clínico de 63 pacientes con neoplasia hematodérmica la

ausencia de afección extracutánea y edad de presentación menor a 40 años fueron definidos como factores de buen pronóstico¹³.

Histopatológicamente las células neoplásicas infiltran toda la dermis hasta el tejido celular subcutáneo sin afectar la capa epidérmica, formando la zona de Grenz; generalmente no hay necrosis y ocasionalmente puede encontrarse un patrón angiocéntrico y reacción desmoplásica acentuada en la dermis papilar y reticular. Las células tienen un aspecto monomorfo, presentan núcleo de tamaño mediano, redondo u oval, con cromatina finamente granular y en ocasiones nucléolos pequeños. Dichas características dan a esta neoplasia una apariencia blástica, por lo que no es de extrañar que las células se puedan confundir con linfoblastos o mieloblastos.

La inmunohistoquímica se caracteriza por la expresión de CD4+, CD56+, CD2+/-, CD7+/- y CD45RA+ en el citoplasma de las células tumorales. Recientemente se han descrito anticuerpos que reconocen a las células dendríticas plasmocitoides, como el CD123 (receptor α de la IL3), el TCL-1 (T-Cell Leukemia/Lymphoma-1), el CLA (Cutaneous Lymphocyte Associated Antigen) y el BDCA-2 (Blood Dendritic Cell Antigen-2). Característicamente los marcadores de estirpe mielóide (CD13, CD33 y mieloperoxidasa) y linfóide (CD3, CD8 y CD20) son negativos, aunque en algunos casos se ha descrito expresión citoplasmática de CD3. El CD68 y el TdT pueden ser positivos y ocasionalmente puede encontrarse expresión de CD34.

Han sido reportados casos de neoplasia blástica plasmocitoide de células dendríticas con CD4-/CD56+¹⁴, así como también asociados a HTLV1, lo que representa un problema diagnóstico. Igualmente se han descritos algunos casos en los cuales, durante el curso de la enfermedad,

el fenotipo de las células neoplásicas puede virar hacia uno de células de estirpe mielomonocítica, volviendo así indistinguible el cuadro clínico y diagnóstico con el de una leucemia mielóide aguda.

Por lo general existe una buena respuesta inicial a los regímenes agresivos de tratamiento citostático, aunque casi siempre con recaídas en piel, los ganglios linfáticos, el bazo, SNC y con frecuencia pueden afectar a la médula ósea, donde en la mayor parte de casos da la imagen de una leucemia aguda y en ocasiones de leucemia mielomonocítica crónica¹⁵⁻¹⁷. Los casos extremadamente raros de adultos jóvenes y niños parecen presentar un mejor pronóstico, en ellos se ha descrito remisiones a largo plazo.

Como se mencionó anteriormente no existen pautas de tratamiento estándar. Debido a la biología de esta neoplasia se adoptó protocolos establecidos para linfoma no Hodgkin y leucemia mielóide aguda^{18,19}. También se han observado remisiones a largo plazo con trasplante alogénico de médula ósea o trasplante de células madre²⁰.

CONCLUSIÓN

La neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides es una forma poco común de linfoma cutáneo que a menudo representa un reto diagnóstico. Debido a su comportamiento agresivo es importante diagnosticarla de manera correcta para plantear un adecuado manejo y la posibilidad de mejorar el pronóstico del caso.

El reporte de caso que presentamos resalta la importancia de la integración clínica, histopatológica y de la citometría de flujo para la correcta clasificación de las neoplasias hematolinfoides.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- UROSEVIC M, CONRAD C, KAMARASHED J, ASAGOE K, COZZIO A, BURG G, et al. CD 4+ CD56+ hematodermic neoplasms bear a plasmacytoid dendritic cell phenotype. *Hum Pathol.* 2005;36(9):1020-4.
- PETRELLA T, COMEAU MR, MAYNADIÉ M, COUILLAULT G, DE MURET A, MALISZEWSKI CR, et al. "Agranular CD4+ CD56+ hematodermic neoplasm" (blastic NK-cell lymphoma) originates from a population of CD56+ precursor cells related to plasmacytoid monocytes. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(7):852-62.
- BRODY JP, ALLEN S, SCHULMAN P, SUN T, CHAN WC, FRIEDMAN HD, et al. Acute agranular CD4-positive natural killer cell leukemia. *Comprehensive clinicopathologic studies including virologic and in vitro culture with inducing agents.* *Cancer.* 1995;75(10):2474-83.
- DIGIUSEPPE JA, LOUIE DC, WILLIAMS JE, MILLER DT, GRIFFIN CA, MANN RB, et al. Blastic natural killer cell leukemia/lymphoma: a clinicopathologic study. *Am J Surg Pathol.* 1997;21(10):1223-30.
- KAMEOKA J, ICHINOHASAMA R, TANAKA M, MIURA I, TOMIYA Y, TAKAHASHI S, et al. A cutaneous agranular CD2- CD4+ CD56+ "lymphoma": report of two cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol.* 1998;110(4):478-88.
- PETRELLA T, DALAC S, MAYNADIÉ M, MUGNERET F, THOMINE E, COURVILLE P, et al. CD4+ CD56+ cutaneous

- neoplasms: a distinct hematological entity? Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés (GFELC). *Am J Surg Pathol*. 1999; 23(2):137-46.
7. SWERDLOW SH, CAMPO E, HARRIS NL, JAFFE ES, PILERI SA, STEIN H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4^a ed. Lyon, France: IARC Press; 2008.
 8. HYAKUNA N, TOGUCHI S, HIGA T, OKUDAIRA T, TAIRA N, MASUDA M, et al. Childhood blastic NK cell leukemia successfully treated with L-asparaginase and allogeneic bone marrow transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42(7):631-4.
 9. JACOB M, CHAPEROT L, MOSSUZ P, FEUILLARD J, VALENSI F, LEROUX D, et al. CD4+ CD56+ lineage negative malignancies: a new entity developed from malignant early plasmacytoid dendritic cells. *Haematologica*. 2003;88(8):941-55.
 10. WILLEMZE R, JAFFE ES, BURG G, CERRONI L, BERTI E, SWERDLOW S, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105(10):3768-85.
 11. KARUBE K, OHSHIMA K, TSUCHIYA T, YAMAGUCHI T, SUEFUJI H, SUZUMIYA J, et al. Non-B, non-T neoplasms with lymphoblast morphology: further clarification and classification. *Am J Surg Pathol*. 2003; 27(10):1366-74.
 12. PETRELLA T, WECHSLER J, COURVILLE P, DE MURET A, BOSQ J, DECHELOTTE P, et al. Hematodermic CD4/CD56 neoplasm. *Ann Pathol*. 2004;24(3):241-55.
 13. BEKKENK MW, JANSEN PM, MEIJER CJ, WILLEMZE R. CD56+ hematological neoplasms presenting in the skin: a retrospective analysis of 23 new cases and 130 cases from the literature. *Ann Oncol*. 2004;15(7):1097-108.
 14. ARGYRAKOS T, RONTOGIANNI D, KARMIRIS T, KAPSIMALI V, GRIGORIOU E, TSANTEKIDOU M, et al. Blastic natural killer (NK)-cell lymphoma: report of an unusual CD4 negative case and review of the CD4 negative neoplasms with blastic features in the literature. *Leuk Lymphoma*. 2004;45(10):2127-33.
 15. FEUILLARD J, JACOB MC, VALENSI F, MAYNADIÉ M, GRESSIN R, CHAPEROT L, et al. Clinical and biologic features of CD4(+)/CD56(+) malignancies. *Blood*. 2002;99(5):1556-63.
 16. GARNACHE-OTTOU F, FEUILLARD J, SAAS P. Plasmacytoid dendritic cell leukaemia/lymphoma: towards a well defined entity? *Br J Haematol*. 2007;136(4):539-48.
 17. HERLING M, JONES D. CD4+/CD56+ hematodermic tumor: the features of an evolving entity and its relationship to dendritic cells. *Am J ClinPathol*. 2007; 127(5):687-700.
 18. JACOB MC, CHAPEROT L, MOSSUZ P, FEUILLARD J, VALENSI F, LEROUX D, et al. CD4+ CD56+ lineage negative malignancies: a new entity developed from malignant early plasmacytoid dendritic cells. *Haematologica*. 2003;88(8):941-55.
 19. PETRELLA T, BAGOT M, WILLEMZE R, BEYLOT-BARRY M, VERGIER B, DELAUNAY M, et al. Blastic NK-cell lymphomas (agranular CD4+CD56+ hematodermic neoplasms): a review. *Am J Clin Pathol*. 2005;123(5):662-75.
 20. REIMER P, RÜDIGER T, KRAEMER D, KUNZMANN V, WEISSINGER F, ZETTL A, et al. What is CD4+CD56+ malignancy and how should it be treated? *Bone Marrow Transplant*. 2003;32(7):637-46.