Caso clínico
Rev Hematol Mex. 2020 enero-marzo;21(1):61-67.

Leucemia de células dendríticas plasmocitoides

Plasmacytoid dendritic blast cell neoplasia.

Fabiola Contreras-Ruiz, Alejandra Celina Esparza-Sandoval, Salvador Aguilar-del Ángel, Cesar Pezina-Cantú, Nereida Méndez-Ramírez, David Gómez-Almaguer, Cesar Homero Gutiérrez-Aguirre

Resumen

ANTECEDENTES: La neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitoides es una enfermedad poco frecuente que representa menos de 1% de las neoplasias malignas hematológicas. Afecta con mayor frecuencia a ancianos del género masculino, en la séptima década de la vida. La primera manifestación clínica suele ser con lesiones cutáneas con aspecto de placa o petequias con posterior afectación de la médula ósea y los ganglios. Causa afectación neuromeníngea en 4 a 9% al diagnóstico y 17% a 33% en las recaídas. La manifestación leucémica sin afectación cutánea es poco frecuente, representa menos de 0.44% de los casos de leucemia aguda. El diagnóstico requiere el análisis inmunofenotípico extendido, debido a la sobreposición con otras neoplasias, además de correlación clínica e histopatológica. No existe un tratamiento estandarizado; sin embargo, se han observado mejores desenlaces en los pacientes tratados con un esquema de tipo leucemia linfoide aguda y consolidación con trasplante alogénico. A pesar de una buena respuesta inicial, el pronóstico es adverso, con supervivencia media de 12 a14 meses.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 43 años de edad, con manifestaciones exclusivamente leucémicas.

CONCLUSIONES: Establecer el diagnóstico de la neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitoides puede ser un reto debido a su manifestación clínica e inmunofenotipo, lo que puede ocasionar confusión con otras enfermedades hematológicas.

PALABRAS CLAVE: Leucemia aguda; inmunofenotipo.

Abstract

BACKGROUND: Plasmacytoid dendritic blast cell neoplasia is a rare disease that accounts for less than 1% of hematologic malignancies. It most often affects elderly men, in the seventh decade of life. The first clinical manifestation is usually with skin lesions that look like plaque or petechiae with subsequent bone marrow and lymph node involvement. Patients present neuromeningeal affectation in 4 to 9% at diagnosis and 17 to 33% in relapses. The leukemic presentation without skin condition is rare, representing less than 0.44% of cases of acute leukemia. The diagnosis requires an extended immunophenotypic analysis, due to overlap with other neoplasms, in addition to clinical and histopathological correlation. There is no standardized therapy; however, better outcomes have been observed in those treated with an acute lymphoid leukemia type scheme and consolidation with allogeneic transplantation. Despite a good initial response, the prognosis is poor, with an average survival of 12 to 14 months.

CLINICAL CASE: A 43-year-old male patient, with exclusively leukemic manifestations.

CONCLUSIONS: Establishing the diagnosis of plasmacytoid dendritic blast cell neoplasia can be a challenge due to its clinical manifestation and immunophenotype, which can cause confusion with other hematological diseases.

KEYWORDS: Acute leukemia; Immunophenotype.

Servicio de Hematología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: 1 de noviembre 2019

Aceptado: 3 de diciembre 2019

Correspondencia
Cesar Homero Gutiérrez Aguirre
hematohu@yahoo.com

Este artículo debe citarse como
Contreras-Ruiz F, Esparza-Sandoval AC, Aguilar-del Ángel S, Pezina-Cantú C y col. Leucemia de células dendríticas plasmocitoides. Hematol Mex. 2020 enero-marzo;21(1):61-67. https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i1.3886

ANTECEDENTES

La neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitoides es una leucemia aguda que se observa con poca frecuencia, representa menos de 1% de todas las neoplasias malignas hematológicas. La incidencia en Estados Unidos es de 0.04 casos por 100,000 habitantes, la mayoría son pacientes caucásicos.[1] Existe mayor incidencia de la enfermedad en pacientes de género masculino, con relación de 3:1 y aunque puede afectar cualquier grupo de edad, es más frecuente en la séptima década de la vida.[2] La manifestación clínica de la neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitoides es heterogénea; sin embargo, su manifestación clínica más común es la cutánea en 64% de los casos, aunque con frecuencia se acompaña de daño a ganglios linfáticos, médula ósea y sangre periférica.[1] Las lesiones cutáneas se caracterizan por un nódulo o placa, único o con múltiples lesiones, acompañado de eritema, hiperpigmentación o ulceración localizada. En su forma cutánea representa 0.7% de los linfomas cutáneos, mientras que la manifestación leucémica representa menos de 0.44% de los casos de leucemia aguda.[2] La afectación neuromeníngea es frecuente, se observa en 4 a 9% de los pacientes al momento del diagnóstico y en 17 a 33% de los pacientes que tienen recaída de la neoplasia.[3] La enfermedad generalmente tiene curso clínico agresivo a pesar de que se observe respuesta inicial a la quimioterapia sistémica, con mediana de supervivencia de 12 a 16 meses. La nomenclatura de la neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitoides ha cambiado en múltiples ocasiones,[3] anteriormente era conocida como linfoma de células blásticas NK y leucemia agranular de células NK, actualmente, en la clasificación de tumores hematopoyéticos de la Organización Mundial de la Salud (revisión 2017), la neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitoides se clasifica dentro del grupo de leucemia mieloblástica aguda y neoplasias de precursores relacionados con la denominación de neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitoides.

Se comunica el caso clínico de un paciente con neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitoides sin manifestaciones cutáneas, con el objetivo de analizar las características de una enfermedad poco frecuente y revisar la bibliografía.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 43 años de edad con antecedentes de tabaquismo activo (15 paquetes año) que acudió a urgencias del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González el 28 de diciembre de 2018 por un cuadro de dos semanas de evolución con dolor abdominal de tipo punzante en el flanco derecho con intensidad EVA 8/10, que se extendió al tórax manifestándose como dolor pleurítico, acompañado de diaforesis. En la exploración física no se encontraron datos patológicos, no se encontraron adenopatías ni esplenomegalia. Los estudios de laboratorio e imagen (radiografía de tórax, electrocardiograma, ecocardiograma, eco de abdomen, biometría hemática, enzimas cardiacas, pruebas de función hepática) descartaron enfermedad cardiovascular y gastrointestinal como origen del dolor. En la biometría hemática se observó hemoglobina normal (16.0 g/dL), leucocitos totales normales (8.1 x 10^3/µL) con neutrófilos de 1.8 x 10^3/µL, linfocitosis (5.97 x 10^3/µL) y trombocitopenia (45.8 x 10^3/µL). El dolor desapareció con la administración de tramadol, por lo que el paciente fue egresado del hospital por el servicio de urgencias con cita a la consulta debido a sospecha diagnóstica de dengue. El paciente acudió nuevamente a urgencias el 18 de enero de 2019 con cuatro días de evolución con dolor óseo generalizado (intensidad EVA 8-10/10), además de petequias en la espalda, el tórax, el abdomen y las extremidades. Negó haber tenido fiebre. A la exploración tenía

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i1.3886

palidez de tegumentos, ictericia, adenopatías submandibulares, cervicales bilaterales, axilares e inguinales, de consistencia firme y dolorosas. En el eco de abdomen se encontró esplenomegalia. Los estudios de laboratorio mostraron deshidrogenasa láctica elevada (662 UI/L), hemoglobina de 7.53 g/dL, trombocitopenia (17.7 x 10^3/µL), cuenta total de leucocitos normal (9.5 x 10^3/µL), pero con neutropenia (0.589 x 10^3/µL) y linfocitosis (7.25 x 10^3/µL). En el frotis se encontraron 82% de blastos, por lo que se solicitó valoración por el Servicio de Hematología. Se realizó citometría de flujo con un citómetro FACSCanto II, 3 láser de 8 colores y programa de análisis Infinicyt v2.0 de acuerdo con estándares de EuroFlow; se encontró una población que comprendía 82% de las células con existencia fuerte de los marcadores HLADR+, CD4+, CD7+ patrón heterogéneo, CD123+, CD56+ compatible con una neoplasia de células dendríticas blásticas plasmocitoides. Además, se encontró expresión CD22+, CD36+ débil heterogéneo, CD79cy+ en 12% de la población, CD117+ débil heterogéneo (**Figura 1**). La existencia de los marcadores de células B como CD79a y CD22, pero sin la expresión de CD19 descartó la posibilidad de un origen B; la existencia del marcador CD36 fue débil, en ausencia del marcador CD64 descartó un origen monocítico. La determinación de BCR/ABL por Fish fue negativa. Se le realizó una tomografía computada en la región del cuello, desde la base del cráneo hasta los ápices pulmonares con cortes axiales cada 1.25 mm, que evidenció múltiples adenopatías yugulares, mediastinales y paratraqueales. Se inició tratamiento con esquema BFM modificado (grupo Berlin-Frankfurt-Munster) con prednisona, vincristina, mitoxantrona (sustituyendo a la daunorrubicina), L-asparaginasa, ciclofosfamida, citarabina y 6-mercaptopurina, además de quimioterapia intratecal. Como profilaxis se administró aciclovir, levofloxacino y fluconazol. Con la fase de inducción a la remisión el paciente tuvo citorreducción adecuada, en su biometría de control se encontraron leucocitos totales de 0.94 x 10^3/µL, neutrófilos 0.02 x 10^3/µL, linfocitos 0.92 x 10^3/µL, hemoglobina 5.3 g/dL y plaquetas de 8.0 x 10^3/µL. El aspirado de médula ósea postinducción se reportó en remisión morfológica, no se realizó estudio de enfermedad mínima residual por dificultad económica del paciente. Durante la fase de consolidación el paciente mostró como eventos adversos mucositis herpética grado III y pansinusitis bacteriana que se aliviaron con tratamiento antibiótico y aciclovir. La fase de consolidación se aplicó de manera incompleta por dificultad económica del paciente para conseguir los medicamentos y el paciente abandonó el tratamiento. Acudió tres meses después de la última aplicación de quimioterapia (junio de 2019), encontrándose en remisión morfológica con biometría hemática con leucocitos totales de 6.14 x 10^3/µL, neutrófilos 3.69 x 10^3/µL, linfocitos 1.78 x 10^3/µL, hemoglobina 12.7 g/dL y plaquetas de 199.0 x 10^3/µL, posteriormente se perdió de seguimiento en la consulta.

DISCUSIÓN

Las células dendríticas plasmocitoides (pDC) tienen un papel importante como intermediarios de la inmunidad, al enlazar la inmunidad innata con la adaptativa. Al ser estimuladas, secretan citocinas que activan células T, asesinas naturales y macrófagos, en situaciones fisiológicas y patológicas.[1] Las células dendríticas plasmocitoides dependen de las poblaciones de células progenitoras hematopoyéticas, debido a que no muestran autorrenovación y solo viven una a dos semanas.[4]

En la neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitoides se ha demostrado a través de hibridación genómica comparativa, que la pérdida de material genético es la anormalidad más frecuente (RB1, CDKN1B, CDKN2A y TP53) y en algunas ocasiones, se observa sobreexpresión de oncogenes, lo que podría representar un evento

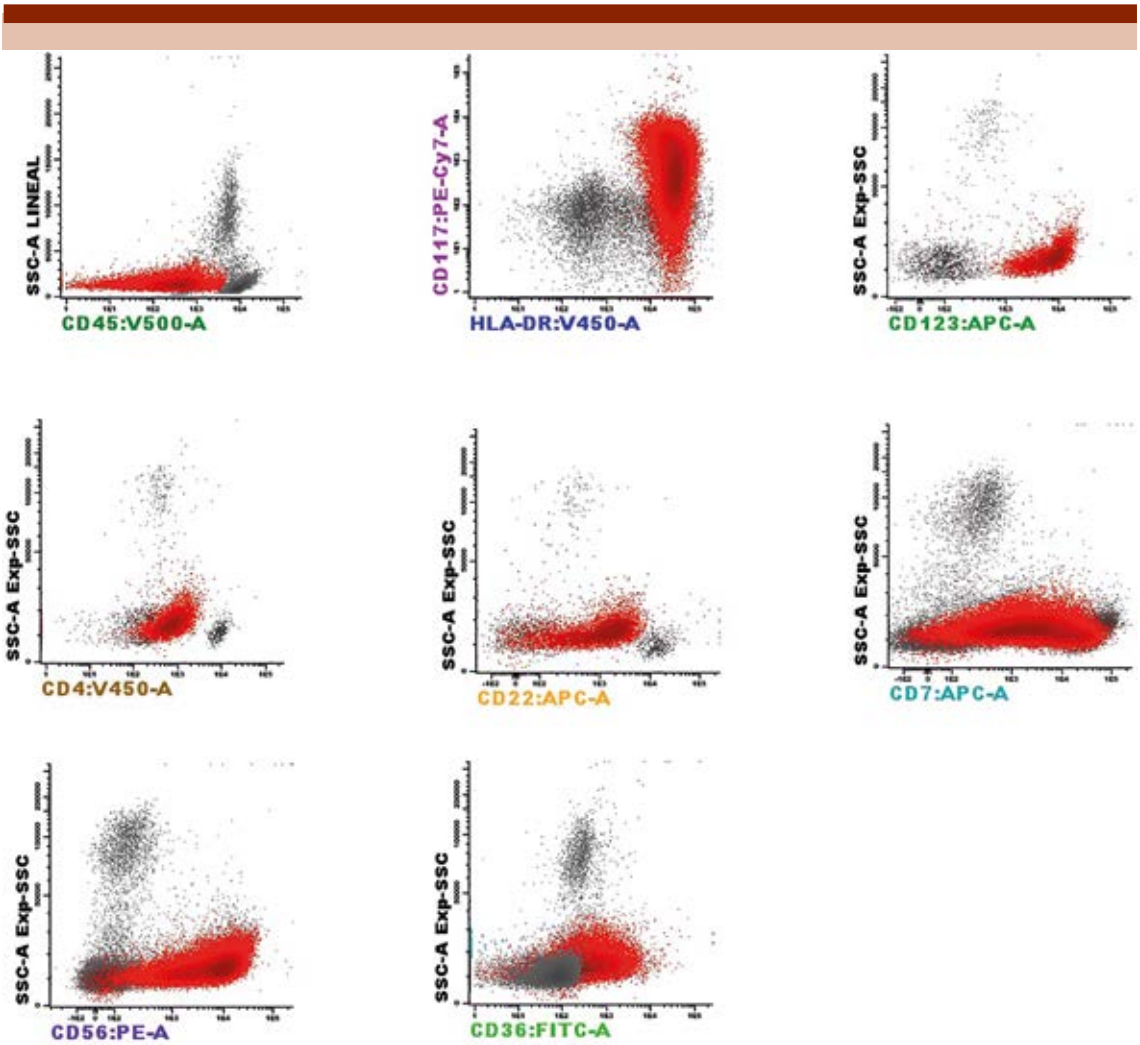

Figura 1. Citometría de flujo del paciente. Se observa una población de blastos en color rojo. El panel de marcadores es compatible con origen dendrítico plasmocitoide por la existencia fuerte de CD123+, HLADR+ (homogéneo), CD4+, CD7+, CD56+. Además, se observa expresión de CD22+ y CD79acy parcial, CD117+ (heterogéneo) y CD36+ débil.

patogénico temprano.[3,5] El 10 a 20% de los pacientes pueden padecer neoplasias sincrónicas o metacrónicas, incluyendo síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica, leucemia mielomonocítica crónica y leucemia mieloide aguda.[1,3] Esto fortalece un origen mieloide de la neoplasia o una malignidad secundaria.[6]

La manifestación clínica es heterogénea, además de tener un perfil de maduración celular variable, con rasgos desde leucemia aguda de células neoplásicas inmaduras hasta rasgos de linfomas periféricos maduros. Esto puede ocasionar errores en el diagnóstico y tratamiento. La afección cutánea suele ser la primera manifesta-

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i1.3886

ción, mientras que la manifestación leucémica sin afectación cutánea es inusual, se observa en menos de 1% de los casos de leucemia aguda.[2] Sin embargo, algunos de estos pacientes padecerán lesiones cutáneas durante el curso de la neoplasia.[5]

Las lesiones cutáneas suelen aparecer como placas o tumores solitarios o múltiples. También pueden aparentar equimosis o tomar una forma nodular cubiertas por una capa epidérmica atenuada y brillosa. La esplenomegalia y las linfadenopatías son comunes al diagnóstico. Cuando afecta la médula ósea suele haber pancitopenia,[6] particularmente trombocitopenia.[1,3] Ocasionalmente puede haber daño del hígado, las amígdalas, los tejidos blandos, las cavidades paranasales y los ojos.[3]

La histopatología de las lesiones suele mostrar blastos de tamaño intermedio a grande, con citoplasma escaso, con dos a tres nucléolos ovales a redondos y cromatina fina.[6] En las lesiones cutáneas, las células neoplásicas no afectan la epidermis, agregándose en la dermis superficial a media con distribución perivascular o perianexial. En los ganglios linfáticos se observa afección de manera interfolicular y posteriormente pueden causar alteración de la arquitectura ganglionar.[5] La invasión de la médula ósea es inicialmente focal y posteriormente se observa invasión y reemplazo de la celularidad normal de la médula.[1,5] Los aspirados de médula ósea muestran la imagen típica de collares de perla.[5]

La citometría de flujo es esencial en el diagnóstico de neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitoides y en la enfermedad mínima residual.[1] Debido a la sobreposición de los marcadores con algunas otras leucemias, se requiere un panel extendido para establecer el diagnóstico de manera correcta.[1,7] La expresión elevada de CD123, además de la coexpresión de CD56 y CD4, es casi patognomónica de neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitoides.[5] TCF4 es un marcador nuevo, regulador clave en la neoplasia, su disminución resulta en la regulación negativa de CD123 y CD56.[1] En ocasiones el diagnóstico puede volverse incluso más difícil en ausencia de los marcadores CD4, CD56 o ambos, donde se requiere un manejo multidisciplinario para establecer el diagnóstico.[8] El **Cuadro 1** incluye los marcadores presentes y ausentes en la neoplasia. El diagnóstico diferencial incluye: leucemia mieloblástica aguda CD56+, linfoma extranodal de células T/NK tipo nasal, linfoma cutáneo de células T y linfoma de células T paniculítico.[9]

Aún no se ha establecido un tratamiento estandarizado, por lo que se recomienda, de ser posible, incluir al paciente en ensayos clínicos.[1,10] Se ha observado mejor respuesta cuando se prescriben regímenes terapéuticos contra leucemia linfocítica aguda, como el hiperCVAD y el GIMEMA ALL trial, además de prescribir terapia intratecal.[1,2] Una característica de muchos regímenes de tipo LLA, especialmente los pediátricos, es la administración de L-asparaginasa, lo que puede representar una de las razones por la que los pacientes tratados con estos esquemas han tenido mejores resultados.[10] Sin embargo, la quimioterapia no es suficiente para lograr remisiones duraderas, por lo que, al lograr la primera remisión, se recomienda realizar un trasplante alogénico de células hematopoyéticas.[9,11]

Se ha demostrado que HLA DR suele inducir apoptosis en múltiples células presentadoras de antígenos, incluidas las células dendríticas. Hasta 90% de las células dendríticas plasmocitoides son HLA DR+, por lo que los mAb HLA-DR podrían ser un enfoque terapéutico en pacientes con neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitoides.[12] En ensayos clínicos están emergiendo nuevas terapias dirigidas contra la IL-3, así como inhibidores de BCL-2.[1,6] Existen otras nuevas terapias en investigación, que incluyen

Cuadro 1. Marcadores utilizados para el diagnóstico de neoplasia de células blásticas dendríticas plasmacitoides

Expresados habitualmente	Expresados ocasionalmente		No expresados	
		Marcadores de expresión aberrante		
CD4[1,3,5,6]	CD45RA[3,7]	CD10[7]	MCSF-R[6]	CD34[5,6]
CD56/NCAM 1[1,5,6]	CTLA1/GZMB[3]	CD304 o BDCA-4	MNDA[1]	CD16[7]
CD43/SPN > 95% de los casos[3,5]	TCL1[1,3,5,6]. Se encuentra en 90% de los casos[5]	CD2[1,5,6]	CD3[1,5,6]	CD57[7]
CD123/ IL3 R a chain[1,5,6]	CD13[5]	CD5[1,5,6]	CD20[5,6]	CD94[7]
CD303/ BDCA2/ CL-EC4E/neuropilin [1,3,5,6]	CD14[5]	CD7[5,6]	CD79a[5,6]	CD138[7]
TCF4[13]	CD15[5]	CD33[1,5,6]	CD19[1,5,6]	CD30[7]
CD2AP[1]	CD38[1,5]		CD22[5]	TIA1[7]
Spi-B[1]	CD68/PGMI[1,5,6]		Mieloperoxidasa (MPO)[1,6]	PAX5 P[6]
BCL11A[1]	TdT[1,6] 33 a 50% de los casos son positivos[5]		CD11c[6]	Ciclina D[7]
MxA[5]	BCL-2[1]		CD163[6]	CD1a[7]
CLA[5]	BCL-6[1]		Lisozima[5,6]	CD25[7]
HLA DR[1,5]	S100[1]		CD117[1,5-7]	CD36 (reportado como positivo una ocasión)[14]
Ki67[1]	IL7R a[1]		Granzima B1, TIA1 y perforina[5]	CD66c[7]
	CD99[1]		CD8[15]	CD235a[7]
	CD45[6]		CD11b[7]	CD41[7]
				CD61[7]

SL-401, una proteína recombinante compuesta por los dominios catalíticos y de translocación de la toxina diftérica, fusionada a la IL-3.[10]

CONCLUSIONES

Establecer el diagnóstico de la neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitoides puede ser un reto debido a su manifestación clínica e inmunofenotipo, lo que puede ocasionar confusión con otras enfermedades hematológicas, retrasando el diagnóstico y el tratamiento, principalmente en situaciones en las que no se cuenta con las herramientas diagnósticas, como un panel extendido de la citometría de flujo, histopatología y personal experto.

REFERENCIAS

1. Khoury JD. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. Curr Hematol Malig Rep 2018;13(6):477-483. doi: 10.1007/s11899-018-0489-z.
2. Pagano L, Valentini C, Pulsoni A, Fisogni S, Carluccio P, Mannelli F, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. Haematologica 2013;98(2):239-246. doi: 10.3324/haematol.2012.072645.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i1.3886

3. Pagano L, Valentini C, Grammatico S, Pulsoni A. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: diagnostic criteria and therapeutical approaches. Br J Haematol 2016;174(2):188-202. doi: 10.1111/bjh.14146.
4. Manz M. Plasmacytoid dendritic cells: origin matters. Arch Pathol Lab Med 2018.138(4):564-9.
5. Shi Y, Wang E. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a clinicopathologic review. Arch Pathol Lab Med 2014;138:564-569. doi: 10.5858/arpa.2013-0101-RS.
6. Ruhangaza D, Mugabe M, Kigonya C, Lane A, Morgan E. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: First case report from Rwanda and review of the literature. J Glob Oncol 2019 Jun;5:1-6. doi: 10.1200/JGO.19.00123.
7. Pennisi M, Cesana C, Cittone M, Bandiera L, Scarpati B, Mancini V, et al. A case of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm extensively studied by flow cytometry and immunohistochemistry. Case Rep Hematol 2017;2017:4984951. DOI: 10.1155/2017/4984951.
8. Trottier AM, Cerquozzi S, Owen CJ. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: challenges and future prospects. Blood Lymphat Cancer 2017;7:85-93. DOI: https://doi.org/10.2147/BLCTT.S132060.
9. Cruz-Chacon A, Mathews J, Ayala E. Transplantation in rare lymphoproliferative and histiocytic disorders. Cancer Control 2014;21(4):335-342. DOI:10.1177/107327481402100410.
10. Kerr II D, Sokol L. The advances in therapy of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. Expert Opin Investigat Drugs 2018;27:733-739. https://doi.org/10.1080/13543784.2018.1512970.
11. Sullivan JM, Rizzieri DA. Treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. Hematology 2016(1):16-23. https://dx.doi.org/10.1182%2Fasheducation-2016.1.16.
12. Drénou B, Amiot L, Setterblad N, Taque S, Guilloux V, Charron D, Mooney N. MHC class II signaling function is regulated during maturation of plasmacytoid dendritic cells. J Leuk Biol 2005;77(4):560-567. DOI: 10.1189/jlb.0704423.
13. Valdivia-Ferrufino D, Assiz MA, Pérez-Romano B, Fragoso-Flores J, Ruiz-Argüelles A. Neoplasias de células NK: informe de catorce casos estudiados en una sola institución. Revista de Hematologia 2010;11(3):129-135.
14. Kurt H, Khoury JD, Medeiros LJ, Huh YO. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with unusual morphology, MYC rearrangement and TET2 and DNMT3A mutations. Br J Haematol 2018;181(3):305-305. doi: 10.1111/bjh.15128.
15. Awasthi NP, Qayoom S, Dabadghao S. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm presenting as leukemia without cutaneous lesion. J Cancer Res Ther 2017;13(6):1056-1058. doi: 10.4103/0973-1482.220358.