

# Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas. Presentación de dos casos y revisión de la literatura

Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. A report of two cases and review of the literature

Luis Daniel Mazzuocolo,\* Jorge Tiscornia,\*\* Pablo González,\*\*\* María de las Mercedes Noriega,\*\*\*\* Cristina Kien,\*\*\*\*\* Alejandra Abeldaño\*\*\*\*\*

## RESUMEN

La neoplasia CD4/CD56 positiva es una enfermedad hematológica de reciente descripción y extremadamente infrecuente. Se origina a partir de las llamadas células dendríticas plasmocitoides tipo 2. La presentación clínica habitual es en forma de nódulos o tumores cutáneos, adenopatías, esplenomegalia, citopenias y células neoplásicas en la sangre periférica. El pronóstico es rápidamente letal en ausencia de quimioterapia. El trasplante de médula ósea es considerado la mejor opción terapéutica actual. Presentamos dos nuevos casos de esta entidad (*Dermatol. Argent.* 2011; 17(1):63-66).

### Palabras clave:

neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas (NCDPB)

## ABSTRACT

CD4+ / CD56 malignancy is an extremely rare hematological neoplasm, which was recently shown to correspond to the so-called type 2 dendritic cell or plasmacytoid dendritic cell. Clinical presentation typically correspond to cutaneous nodules or tumors associated with lymphadenopathy or spleen enlargement or both, cytopenias and circulating malignant cells. The prognosis is rapidly fatal in the absence of chemotherapy. Bone marrow transplantation is the best option available. We present two new cases of this disease (*Dermatol. Argent.* 2011; 17(1):63-66).

### Key words:

blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm.

Fecha de recepción: 13/6/2010 | Fecha de aprobación: 24/8/2010

## Caso 1

Paciente de sexo masculino de 73 años, sin antecedentes patológicos de relevancia, consultó por una única lesión de 2 cm de diámetro, de superficie lisa, localizada en la espalda, de rápido crecimiento en las últimas 2 semanas (foto 1). Con diagnóstico presuntivo de metástasis cutánea, linfoma y melanoma amelanótico se realizó biopsia de la lesión descrita. Se observó: epidermis sin alteraciones e infiltrado difuso de linfocitos atípicos, con nucléolo evidente y escaso citoplasma sin gránulos a nivel de la dermis. Se realizó inmunohistoquímica que resultó CD4+++ , CD56+, BCL2++, CD20- y CD3-, y se arriba al diagnóstico de neoplasia hematodérmica CD4+, CD56+.

\* Médico residente Dermatología CEMIC

\*\* Médico dermatólogo Hospital Gral. de Agudos Dr. Cosme Argerich

\*\*\* Médico dermatólogo CEMIC

\*\*\*\* Médica patóloga CEMIC

\*\*\*\*\* Médica dermatopatóloga Hospital Gral. de Agudos Dr. Cosme Argerich

\*\*\*\*\* Médica dermatóloga. Jefa de Unidad Hospital Gral. de Agudos Dr. Cosme Argerich

Correspondencia: Dr. Luis Daniel Mazzuocolo, Talcahuano 1234 3er piso (1014), Ciudad Autónoma de Buenos Aires | [luis Mazzu@gmail.com](mailto:luis Mazzu@gmail.com)



Foto 1: Caso 1. Nódulo rojizo en nuca.

La estadificación, que incluyó tomografía computada corporal total no mostró compromiso extracutáneo. Mientras se completaba la estadificación con la biopsia de médula ósea (BMO), el paciente desarrolló una nueva lesión de 2 cm, purpúrica, de superficie lisa, infiltrada, localizada a nivel frontal en el cuero cabelludo. La BMO mostró infiltración del 40% por linfocitos atípicos CD4+, CD56+ y CD3-. El paciente falleció 6 meses luego del diagnóstico, en plan de iniciar quimioterapia.

## Caso 2

Paciente de sexo masculino de 58 años, sin antecedentes de importancia, consultó por múltiples lesiones cutáneas de 8 meses de evolución. Presentó máculas purpúricas, placas eritematovioláceas, nódulos y tumores en tronco, cuello y cuero cabelludo, esplenomegalia y adenopatías cervicales e inguinales (fotos 2, 3 y 4). Semanas previas a la primera consulta comenzó con sudoración nocturna y pérdida de peso significativa. Los estudios complementarios demostraron: anemia (Hb 12g/dL), plaquetopenia (94000 / $\mu$ L). La tomografía axial computada mostró esplenomegalia y adenopatías cervicales, axilares, intercavoperiaórticas, perihepáticas, inguinales y perirrectales. Las serologías virales, retrovirales y hemocultivos fueron negativos. Con diagnóstico presuntivo de linfoma, se realizó: 1- biopsia de piel: epidermis sin alteraciones, dermis con infiltración linfocitaria de células atípicas, de mediano tamaño, nucléolo visible y escaso citoplasma (foto 5 y 6), 2- biopsia de ganglio cervical por escisión: hiperplasia linfoide, y 3- BMO: infiltración del 80% por células atípicas.

Las inmunomarcaciones de la biopsia de piel y citometría de flujo de la BMO fueron: CD4+, CD56+, BCL2+, CD3-, CD20-, CD5- y CD10-. Citogenético de médula ósea normal. Se obtuvo el diagnóstico de NCDPB y comenzó tratamiento

con adriamicina, vincristina, ciclofosfamida y prednisona cada 3 semanas, con reducción significativa de las lesiones cutáneas y de las adenopatías. Luego de 3 ciclos de quimioterapia continuaba en la remisión parcial clínica. Se repitió la BMO: el 1-2% de células positivas para CD4 y CD56. Con esta información se decidió consolidar el tratamiento con trasplante alogénico no mieloablativo de médula ósea. Presentó como complicaciones del trasplante enfermedad injerto contra huésped aguda y reactivación de CMV. Ambas evolucionaron favorablemente con el tratamiento médico. Dieciocho meses luego del trasplante, no presenta recaída de la enfermedad.

## Comentario

La neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas (NCDPB) es un tumor clínicamente agresivo que deriva de los precursores de las células dendríticas plasmocitoides (CDP) o células dendríticas tipo 2. Previamente, esta entidad fue denominada neoplasia hematodérmica CD4/CD56+ agranular, linfoma/leucemia NK blástico y leucemia de células NK CD4+ granulares.<sup>1</sup>

De acuerdo con la última clasificación de la WHO, publicada en el 2008, la NCDPB debe considerarse dentro de las leucemias mieloides agudas y neoplasias de precursores relacionados.<sup>1,2</sup>

Se trata de una neoplasia extremadamente infrecuente. Afecta todas las razas y etnias. Es más frecuente en hombres, mayoritariamente en la séptima década, pero puede presentarse a cualquier edad.

Adachi *et al.*, publicaron en 1994 el primer caso, y desde entonces fueron publicados alrededor de 150 casos en el mundo.<sup>3</sup> El hallazgo de la expresión de CD123 orientó su origen hacia las células dendríticas ya que este antígeno es expresado en estas células y fuertemente en las células precursoras de CD (células dendríticas). Estas células CD123 + recibieron diversas denominaciones, pero la aceptada actualmente es la de célula dendrítica plasmocitoide.<sup>4</sup> Dichas células se originan de precursores CD34+ y se reconocen 3 subtipos identificados hasta el momento: célula dendrítica mieloides o CD1, célula dendrítica plasmocitoide o CD2 y célula de Langerhans. Las células dendríticas plasmocitoides se ubican en la dermis, médula ósea, timo, ganglios linfáticos, bazo, amígdalas y placas de Peyer.

## Manifestaciones clínicas

Puede afectar cualquier órgano, pero los más frecuentemente comprometidos son la piel, médula ósea, sangre periférica y ganglios linfáticos.<sup>5</sup>

Invariablemente, todos los pacientes presentan lesiones cutáneas. Éstas pueden ser máculas, nódulos o tumores eritematopurpúricos, solitarios o múltiples. Las localizaciones más habituales son el tronco y el cuero cabelludo.

El 20% de los pacientes tiene compromiso ganglionar al mo-

mento del diagnóstico, y el compromiso de médula ósea y sangre periférica es mínimo al inicio, avanzando velozmente con la progresión de la enfermedad. Dentro de las citopenias, la trombocitopenia es la más frecuente al momento del diagnóstico.<sup>6,7</sup>

#### Diagnósticos diferenciales

Linfoma T cutáneo

Linfoma NK extranasal

Leucemias mieloides y mielomonocíticas

Metástasis cutáneas

Síndromes mielodisplásicos

### Morfología

A nivel histológico, la NCDPB se caracteriza por un infiltrado difuso, monomorfo, con células blásticas de tamaño medio, núcleo irregular, cromatina laxa y uno o varios nucleolos. El citoplasma es escaso y sin gránulos. El infiltrado ocupa la dermis y característicamente no afecta la epidermis. No se observan plasmocitos, eosinófilos, angiocentrismo ni destrucción vascular. En las variantes nodulares el infiltrado es profundo, llegando a la hipodermis.

Los ganglios linfáticos se comprometen en forma difusa en las áreas interfoliculares y en la médula.

El compromiso de médula ósea varía desde un mínimo compromiso sólo detectable por métodos inmunofenotípicos hasta infiltración masiva, afectando su producción y provocando profundas citopenias.

### Inmunofenotipo

Respecto del inmunofenotipo, las células tumorales expresan CD4, CD43, CD45Ro y CD56, así como también los antígenos asociados a CDP: CD 123 (identifica la cadena  $\alpha$  del receptor de IL-3), BDCA-2/CD303, TCL1, CLA (cutaneous lymphocyte-associated antigen).<sup>8</sup> Característicamente, no presenta marcadores de linajes celulares B y T. Raramente, el CD56 puede ser negativo, pero esta situación no descarta el diagnóstico si se encuentran presentes el CD4, CD123 y el TCL1.<sup>9,10,11</sup> La TdT (deoxinucleotidiltransferasa terminal) es una enzima necesaria para la diversidad de los receptores B, inserta nucleótidos en la región N de las cadenas de inmunoglobulinas e incrementa el repertorio de los receptores de antígenos. Es expresado en un tercio de estos pacientes pero se desconoce su significado fisiopatológico. Al momento del estudio de ambos pacientes no se disponía de la detección de CD123 en el país, pero desde hace unos meses se realiza en la Academia Nacional de Medicina.

### Tratamiento y pronóstico

Independientemente de la forma de presentación, el curso clínico es agresivo, con una supervivencia media de 12 a 14 meses. Entre el 80 y 90% de los pacientes muestra una buena res-

puesta inicial al tratamiento con poliquimioterapia, pero lo habitual son las recaídas tempranas y posterior resistencia a la quimioterapia inicialmente instituida. La mayoría de los pacientes recae antes de los 2 años.

No hay un esquema terapéutico de elección. Algunos casos aislados de remisión más prolongada se vieron en pacientes jóvenes sometidos a trasplante alogénico de médula ósea.<sup>12</sup> Presentamos dos pacientes con NCDPB, remarcando el constante compromiso cutáneo de esta entidad, con escasas lesiones, como en el caso 1, o con compromiso difuso del tegumento, en el caso 2. Como fue dicho, el pronóstico es letal a corto plazo, como en el caso 1, donde el óbito ocurrió en simultáneo con el inicio de la quimioterapia.

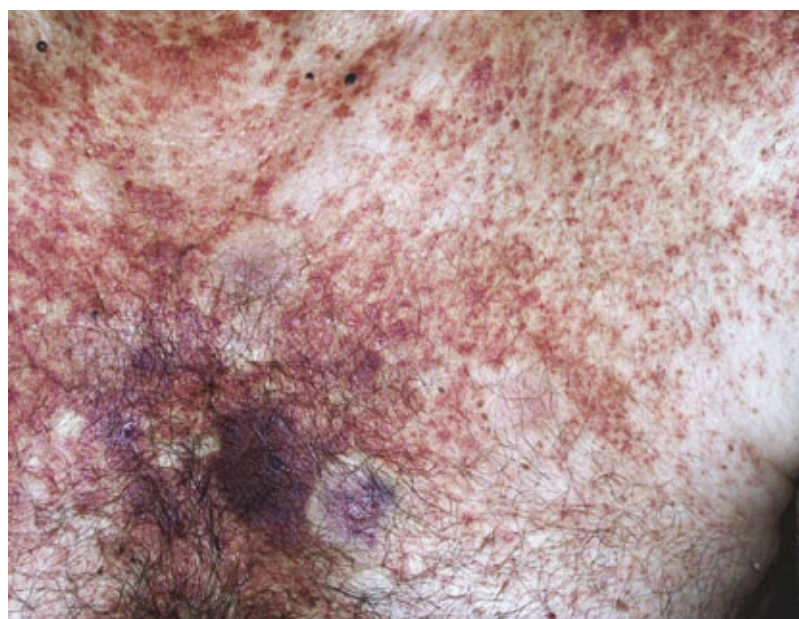
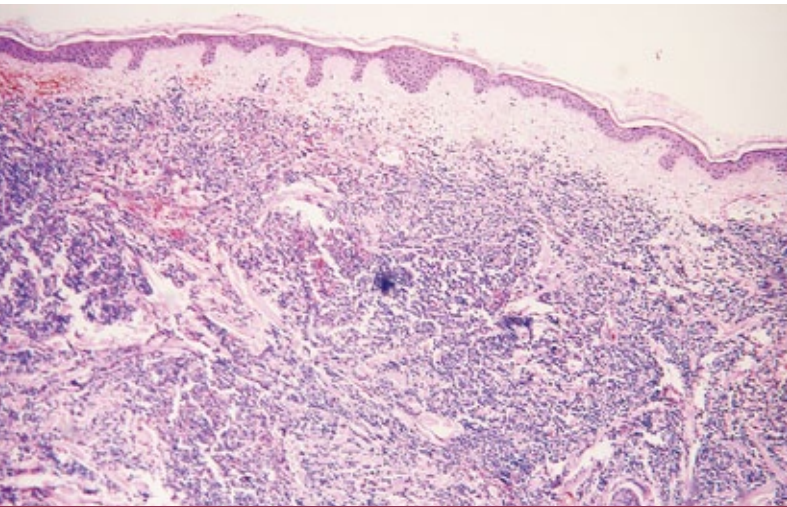


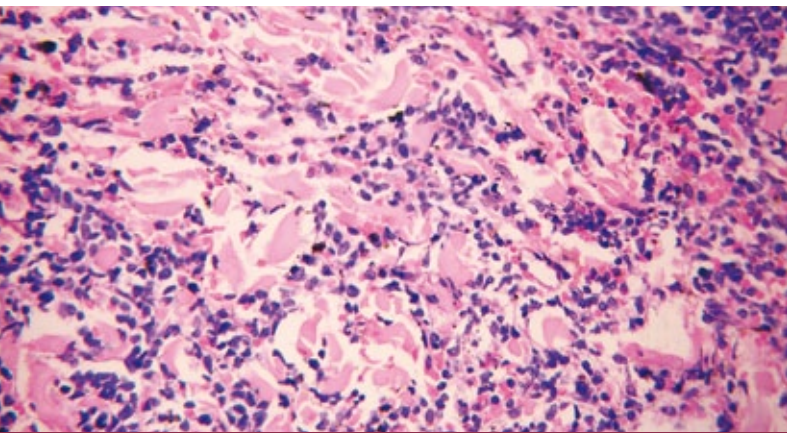
Foto 2: Caso 2. Placas purpúricas y nódulos en tronco.



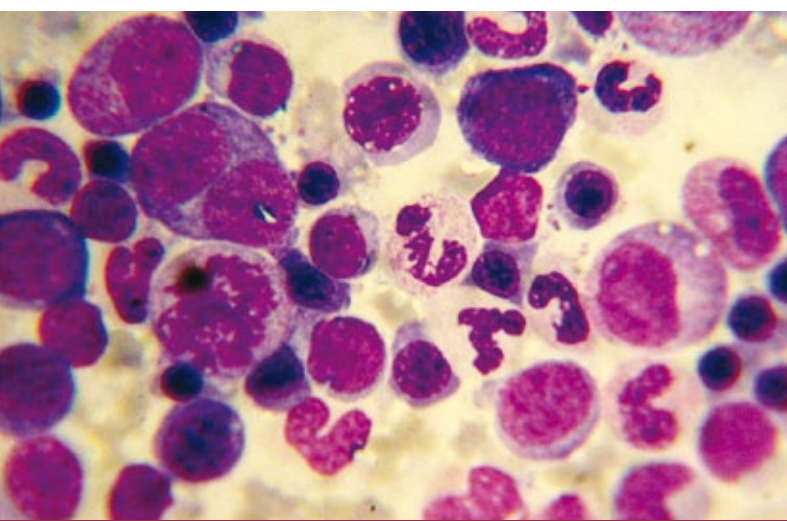
Foto 3: Caso 2. Placas purpúricas infiltradas en espalda.



**Foto 4:** H&E Panorámica. Denso infiltrado monomorfo, difuso que ocupa la dermis y respeta la epidermis.



**Foto 5:** H&E. 40X. A mayor detalle, infiltrado de células de mediano tamaño, con núcleo redondo y cromatina laxa.



**Foto 6:** Biopsia de médula ósea. Blastos de gran tamaño con núcleo prominente y cromatina laxa.

Si bien en el segundo paciente se obtuvo remisión clínica con el esquema terapéutico inicial, se decidió realizar el trasplante de médula ósea por ser la opción terapéutica con mejor pronóstico en la actualidad.

Remarcamos la importancia del tratamiento precoz y agresivo dado el pronóstico pobre de esta entidad.

### Bibliografía

1. Facchetti F, Jones D.M., Petrella T. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. En Swerdlow S.H., Campo Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A. y col., *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4º Ed. IARC Press, Lyon, France, 2008, 145-147.
2. Petrella T., Comeau M., Maynadie M., Coillault G., 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. Patol.*, 2002, 26:852-862.
3. Adachi M., Maeda K., Takekawa M. High expression of CD56 (N-CAM) in a patient with cutaneous CD4-positive lymphoma, *Am. J. Hematol.*, 1994, 47:278-282.
4. Herling M., Jones S. CD4+/CD56+ Hematodermic Tumor. The features of an evolving entity and its relationship to dendritic cells, *Am. J. Clin. Pathol.*, 2007, 127: 687-700.
5. Rojas Bilbao E., Chirife A.M., Florio D., Giménez L.B. et al. Neoplasia hematodérmica CD4+ CD56+ en la infancia, *Medicina (B. Aires)*, 2008, 68:147-150.
6. Petrella T., Bagot M., Willemze R., Beylot-Barry M. Blastic NK-cell lymphomas (agranular CD4+CD56+ hematodermic neoplasms): a review, *Am. J. Clin. Pathol.*, 2005, 123:662-675.
7. Shiman M., Marchione R., Ricotti C., Romanelli P. et al. CD4+/CD56+ Hematodermic neoplasm (plasmacytoid dendritic cell tumor), *Dermatol. Online J.*, 2008, 14:5.
8. Pilichowska M.E., Fleming M.D., Pinkus J.L., Pinkus G.S. CD4+/CD56+ hematodermic neoplasm ("blastic natural killer cell lymphoma"): neoplastic cells express the immature dendritic cell marker BDCA-2 and produce interferon, *Am. J. Clin. Pathol.*, 2007, 128:445-453.
9. Ng A.P., Lade S., Rutherford T., McCormack C., et al. Primary cutaneous CD4+/CD56+ hematodermic neoplasm (blastic NK-cell lymphoma): a report of five cases. *Haematologica*, 2006, 91:143-144.
10. Liang X., Graham D.K. Natural killer cell neoplasms, *Cancer*, 2008, 112:1425-1436.
11. Jaye D.L., Geigerman C.M., Herling M., Eastburn K. et al. Expression of the plasmacytoid dendritic cell marker BDCA-2 supports a spectrum of maturation among CD4+ CD56+ hematodermic neoplasms, *Mod. Pathol.*, 2006, 19:1555-1562.
12. Dalle S., Beylot-Barry M., Bagot M., Lipsker D. et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: is transplantation the treatment of choice?, *Br. J. Dermatol.*, 2010, 162:74-79.