

Neoplasia de Células Dendríticas Plasmocitoides blásticas: reporte del primer caso en Ecuador

Elisa Jácome Sánchez ¹, Nelson Cevallos Salas ², Patricio Hidalgo Dillon ³



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento - No comercial - Sin obras derivadas 4.0 International

- 1. Postgrado Medicina Interna. Pontificia Universidad Católica del Ecuador.
- 2. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Hospital General Enrique Garcés, departamento de Medicina Interna
- 3. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Hospital Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA), departamento de Hematología.

ORCID ID:

Elisa Jácome Sánchez
<https://orcid.org/0000-0002-3185-9112>
 Nelson Cevallos Salas
<https://orcid.org/0000-0001-8386-9243>
 Patricio Hidalgo Dillon
<https://orcid.org/0000-0003-2927-3283>

Recibido: 01 - julio - 2019.
Aceptado: 23 - octubre - 2019.
Publicado: 01 - diciembre - 2019.

Correspondencia: Elisa Jácome Sánchez.
E-mail: elisajacome@yahoo.es

Contribución de autores: Los autores declaran haber contribuido de manera similar en la redacción del manuscrito.

Financiamiento: Reporte financiado con fondos propios de los autores.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflicto de interés.

Forma de citar este artículo: Jácome E, Cevallos N, Hidalgo P. Neoplasia de Células Dendríticas Plasmocitoides blásticas: reporte del primer caso en Ecuador. Rev Med Vozandes. 2019; 30(2): 43- 47

Resumen

La Neoplasia de Células Dendríticas Plasmocitoides blásticas (*Blastic Plasmacytoid dendritic cell neoplasm* - BPDCN) es una neoplasia hematológica rara, agresiva, de difícil diagnóstico y con alta mortalidad.

Se describe el primer caso en el Ecuador de un paciente joven sin antecedentes patológicos relevantes, ingresado al servicio de Medicina Interna del Hospital Enrique Garcés por presentar máculas cutáneas, artralgias y mialgias, que se complica con derrame pleural tipo exudativo y mala mecánica respiratoria. Exámenes de extensión revelaron: Leucemia mieloide aguda de tipo M2, motivo por el cual fue referido a centro oncológico de referencia para completar estudio y manejo.

Estudios citogenéticos y fenotípicos corroboraron el diagnóstico de BPDCN, se instauró tratamiento con protocolo Hyper-CVAD, sin embargo, el paciente presentó compromiso respiratorio, renal y hematológico que progresó a choque refractario y óbito. La naturaleza agresiva de esta rara leucemia es una limitante en el tiempo para instaurar un tratamiento dirigido, determinando en la mayoría de los casos una alta mortalidad.

Palabras clave: Síndrome de Bean, Albinismo, Sangrado Gastrointestinal, Anemia, Síndrome de HermLeucemia, célula dendrítica, linfoma

Abstract

Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm : First Case Report in Ecuador

Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN) is a rare, aggressive, difficult-to-diagnose haematological neoplasm with high mortality.

The first case in Ecuador of a young patient with no relevant pathological history, admitted to the internal medicine service of the Enrique Garcés Hospital for presenting cutaneous macula, arthralgias and myalgias, which is complicated with pleural effusion type exudative and poor respiratory mechanics. Extension tests revealed: Acute myeloid leukemia type M2, which is why he was referred to a reference cancer center to complete study and management.

Cytogenetic and phenotypic studies corroborated the diagnosis of BPDCN, Treatment with Hyper-CVAD protocol was instituted, however, the patient presented respiratory, renal and haematological commitment that progresses to refractory and death shock.

The aggressive nature of this rare leukemia is a limitation in time to institute targeted treatment, most often determining high mortality.

Keywords: : Leukemia, dendritic cell, lymphoma

Introducción

La Neoplasia de Células Dendríticas Plasmocitoides Blásticas (*Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm – BPDCN*) es una rara y agresiva neoplasia hematológica de tipo CD4+/ CD56+, derivada de células dendríticas precursoras de tipo II, con curso fatal.^(1,2)

Esta patología ha sido conocida con varios nombres como leucemia/linfoma de células *Natural Killer* (NK) blásticas, leucemia de células NK CD4+ agranular, neoplasia hematodérmica y agranular CD4+/CD56+; en el 2003 se confirma el origen celular: células dendríticas plasmacitoides tipo II.⁽²⁻⁷⁾

Son pocos los estudios epidemiológicos que describen su incidencia, representa el 0,44% de las neoplasias malignas hematológicas, el 0,7% de los linfomas cutáneos y el 6,3% de la línea celular NK.^(8,9)

El primer caso reportado fue en 1994, desde entonces, 285 casos han sido documentados en la literatura médica: 120 de origen francés, 100 ingleses, 45 entre norteamericanos y canadienses, 6 holandeses, 5 españoles, 6 chinos y 3 mexicanos.^(1-3,10-12) Puede estar asociada a otras neoplasias como el linfoma no Hodgkin y la leucemia mieloide aguda, sin embargo, su verdadera incidencia es desconocida.^(1,3-5,8,9,13,14) A continuación presentamos el primer caso reportado en Ecuador.

Presentación del Caso

Paciente masculino de 33 años, sin antecedentes patológicos personales. Presentó un cuadro de 15 días de evolución, caracterizado por edema maleolar bilateral, máculas violáceas cutáneas de diferente localización y tamaño (**Figura 1**) artralgiyas y mialgias, motivo por el cual fue admitido en el Hospital Enrique Garcés. Durante la hospitalización hubo compromiso de la mecánica respiratoria debido a la presencia de derrame pleural. (**Figura 2**) Se realizó toracocentesis diagnóstica y evacuatoria, obteniéndose líquido exudativo 1500cc del lado derecho y 450cc del lado izquierdo. La analítica evidenció repunte leucocitario de predominio mononuclear con proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT) negativas. La biopsia cutánea reportó una vasculitis leucocitoclástica. el aspirado de médula ósea y el frotis de sangre periférica demostraron hallazgos compatibles con leucemia mieloide aguda M2. (**Figura 3**)

Con este diagnóstico se lo refirió al Hospital Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA) - Quito, donde por compromiso de la función respiratoria secundaria al derrame pleural masivo (**Figura 4**), se lo ingresó a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para ventilación mecánica no invasiva y colocación de tubos torácicos a cada lado, se obtuvo 2550ml de líquido en el lado derecho y 2620ml en el lado izquierdo, compatibles con exudados de origen tumoral (**tabla 1**).



Figura 1. Lesiones dérmicas maculopapulares



Figura 2. Derrame pleural bilateral

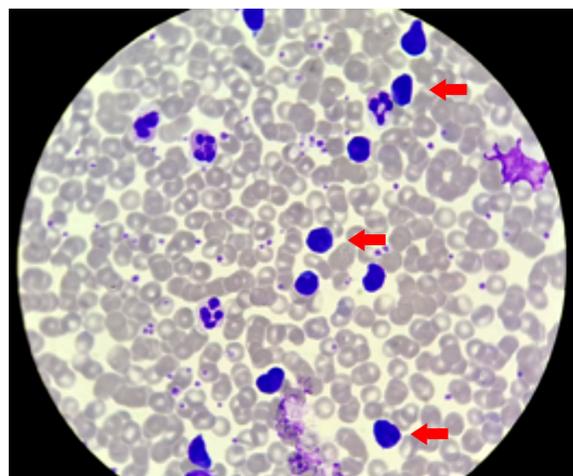


Figura 3. Aspirado de Médula ósea: se aprecia importante hiper celularidad, las fechas rojas indican a las células plasmocitoide dendrítica.

Tabla 1 – Ecocardiograma y estudios citológicos y bioquímicos de líquido pericárdico y pleural, obtenidos durante la internación en la Unidad de terapia intensiva.

ECOCARDIOGRAMA	LÍQUIDO PERICÁRDICO	LÍQUIDO PLEURAL
PSAP 42mm/hg, valva anterior de mitral de borde libre elongada. Ventrículo izquierdo hiperdinámico, función sistólica conservada, FEVY 61%. Función diastólica alterada en la relajación I/IV, derrame pleural con compresión mecánica a toda el área cardíaca, pericardio con ecogenicidad aumentada, derrame leve hacia región apical y posterior, separación entre las dos membranas de 13mm y de las paredes de 5mm.	Amarillo turbio Células: 23630 cel/mm ³ Mononucleares: 100% Glucosa: 127mg/dl Lactato deshidrogenasa: 1169 Proteínas: 2.78mg/dl Albúmina: 1.88mg/dl Cultivo: Negativo	Amarillo hemático Turbio Leucocitos: 18432 cel/mm ³ Polimorfonucleares: 10% Mononucleares: 90% Hematíes: 7.6 cel/mm ³ Hematíes normales: 99% Hematíes crenados: 1% ADA: 44.4 u/l Lactatodeshidrogenasa: 821 Glucosa: 93mg/dl Proteínas: 2990mg/dl Albúmina: 1920mg/dl Cultivo: Negativo

Fuente: Elaborado por Md Carolina Jácome

Tabla 2 – Estudios citológicos, citogenéticos y fenotípicos de la médula ósea

ASPIRADO DE MÉDULA ÓSEA	CITOMETRÍA DE FLUJO	CARIOTIPO
Serie		46XY
Granulocítica 21%	CD56+	
Linfoide 2%	CD4+	FISH: T(9:22)(Q34,Q11): Negativo
Mieloeritroide 3:1	CD45 +	BCR/ABL: Negativo
Roja 0%	CD38 +A-	
Blastos 77%	CD71 DÉBIL +	
Celularidad monomorfa ++	Marcadores T y B: -	
Población dendrítica 70.59%	Marcadores de inmadurez: -	
	Marcadores mieloides: -	

Fuente: Elaborado por Md Carolina Jácome

En la UCI, el paciente presentó deterioro hemodinámico súbito con taquicardia multifactorial e hipotensión arterial requiriendo vasoactivos para mantener la macrodinamia. Los resultados de las muestras obtenidas para estudio y estadiaje de la leucemia se describen en la (tabla 2).

Los resultados citogenéticos y fenotípicos confirmaron el diagnóstico de BPDCN y se inició protocolo HyperCVAD (Ciclofosfamida, Vincristina, Adriamicina y Dexametasona/ Metotrexato, Citarabina). A las 96 horas de su llegada mostró choque refractario a doble vasoactivo, con un ecocardiograma que demostró la presencia de derrame pericárdico con colapso ventricular derecho (Tabla 1).

Se realizaron 3 pericardiocentesis, la primera evacuando 300ml de contenido líquido turbio hemorrágico, la segunda y tercera con un volumen total de 600ml de las mismas características, mejorando parcialmente la macrodinamia del paciente sin embargo persistía con hiperlactatemia, acidosis metabólica, hipercalemia, falla renal severa y anuria que no respondió a diuréticos (Tabla 3). El paciente progresó a choque refractario y óbito.

Discusión

La BPDCN es una entidad rara, caracterizada por la proliferación maligna de una célula dendrítica plasmocitoide blástica. Se desconoce la real incidencia de esta patología por lo infrecuente que es, y por lo difícil de su diagnóstico. (8)

La proporción hombre/mujer es 2:2, sin embargo, Avilés A, *et al.*, (1) reporta una preponderancia por el sexo masculino, siendo más común en adultos mayores con una media de edad de 67.2 años (8-103 años). (4,8,9)

Literatura existente describe una diseminación cutánea y leucémica con o sin afectación de la médula ósea. Es una patología de mal pronóstico, con un curso extremadamente rápido y una sobrevida de 12 a 14 meses en el mejor de los casos, (4,6,8,9,14,15) tal como nuestro paciente, el cual tuvo lesiones dérmicas con afectación medular y fallecimiento a los 30 días de instaurado el cuadro.

Tabla 3 – Hemograma y Química sanguínea al ingreso y óbito del paciente

Parámetro	Ingreso	Óbito
Leucocitos (K/uL)	136290	145700
Neutrófilos (K/uL)	27666	28702
Linfocitos (K/uL)	36798	44292
Monocitos (K/uL)	67327	68333
Hemoglobina (g/dL)	16.9	18.5
Hematocrito (%)	49.4	52.7
Plaquetas (K/uL)	100000	589000
TP (seg)	11.3	
TTP (seg)	22	
INR	0.94	
Ácido úrico (mg%)	7	4.2
LDH (u/L)	945	
Fósforo (mg%)	5.72	8.48
Magnesio (meq/l)	0.84	1.14
Potasio (meq/l)		6.34
Sodio (meq/l)		120
Calcio total (meq/l)		7.37
Proteínas totales: (gr%)	4.5	
Albúmina (gr%)	2.5	
Fosfatasa alcalina (u/L)	492	
Creatinina (mg/dL)	1.56	2.76

Fuente: Elaborado por Md Carolina Jácume

La forma de presentación clínica de nuestro paciente es muy similar a uno de los casos reportados por Avilés A, *et al.*,⁽¹⁾ e incluso guardan semejanzas en el diagnóstico, ya que en ambos era muy evidente la leucocitosis importante. En la mayoría de los casos, es evidente la afectación de la médula ósea y de sangre periférica junto a lesiones cutáneas,^(2,16) sin embargo en la analítica básica suelen cursar con pancitopenia o trombocitopenia⁽⁹⁾ lo que difiere con lo encontrado en este caso.

Las lesiones cutáneas diseminadas se presentan apenas en el 15% de los casos, pero son las más representativas de la enfermedad y se caracterizan por asociación de nódulos, pápulas y máculas purpúricas generalizadas⁽⁹⁾ compatibles con el caso de este paciente. Se conoce que las formas localizadas pueden evolucionar a formas difusas, con afectación de las mucosas hasta en un 6% de los casos, además, la diseminación leucémica puede ocurrir independientemente de la diseminación cutánea.^(4,8,17)

En relación al diagnóstico molecular, la positividad expresada por inmunofenotipo para CD4+ y CD56+ ha sido definida por la OMS como el *Gold standar* para este tipo de leucemia, pero también existe el fenotipo extendido positivo para CD45, HLA-DR, CD123, CD116, BDCA2+, BDCA4 +, con ausencia de CD3, CD11c-, MPO- y CD79a-, cuando el CD56 es negativo el diagnóstico suele ser más desafiante.^(2,8,9,16,18) El estudio

genético muestra la presencia de los genes TCR e IGH en la configuración de la línea germinal, así como también existen cariotipos complejos y anomalías cromosómicas⁽⁸⁾

En las lesiones cutáneas el método diagnóstico es la biopsia, donde se demuestra la presencia de células inmaduras con morfología blástica.⁽²⁾ Histopatológicamente suele infiltrar la dermis y al tejido subcutáneo, generalmente con mononucleares de mediano tamaño, semejantes a linfoblastos o mieloblastos.⁽¹⁶⁾

Es importante el diagnóstico diferencial con el sarcoma mielóide y el linfoma extranodal de células NK o células T mediante inmunohistoquímica,⁽⁵⁾ en algunos casos el diagnóstico sigue siendo un desafío, probablemente debido a la falta de anomalías cromosómicas recurrentes y específicas, sus características superpuestas con otras entidades y su presentación clínica heterogénea con localizaciones tisulares múltiples y variables, en el presente caso la biopsia cutánea demostró únicamente una vasculitis leucocitoclástica no específica.

Un diagnóstico temprano permite un tratamiento óptimo, en casos donde exista afectación únicamente cutánea sin diseminación, se puede emplear radioterapia local,⁽⁴⁾ mientras que al tener enfermedad diseminada, existen varios tipos de manejo entre ellos la combinación de quimioterapia a dosis altas como terapia de inducción, basada en CHOP *like* (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), DeVIC (carboplatino, etopósido, ifosfamida, y dexametasona), o hyper-CVAD,^(8,9) seguida del trasplante alogénico de células hematopoyéticas (TCSH) controla la enfermedad hasta en el 50% de los casos, con remisión completa de la misma, de acuerdo con los resultados obtenidos por Pagano L, *et al.*^(4,9)

La quimioterapia convencional por sí sola no parece ser suficiente para garantizar remisiones duraderas a largo plazo, la tasa de recaída dentro de los 2 años es de aproximadamente el 60% en pacientes que logran una remisión completa; a pesar de que se ha observado mejores tasas de respuesta con el esquema Hyper-CVAD, que fue el administrado al paciente del caso clínico.

La combinación de ambas terapias incrementa la supervivencia de manera significativa, conforme demostrado en reportes de casos previos, desafortunadamente no existen ensayos controlados aleatorizados por su baja incidencia, por lo que no disponemos de directrices de práctica clínica o lineamientos específicos para el tratamiento.^(9,19)

Conclusión

El pronóstico de esta enfermedad es sombrío, en virtud de su comportamiento biológico. Su diagnóstico requiere de un equipo multidisciplinar – médicos clínicos y patólogos expertos, para poder proporcionar un tratamiento rápido, teniendo en cuenta el cuadro subclínico que a menudo presenta. El diagnóstico definitivo se basa en el análisis inmunohistoquímico y citofluorimétrico con paneles extendidos, con expresión de CD4+ y CD56 combinado

con la expresión de uno o más antígenos específicos de células dendríticas plasmocitoides. No existe evidencia suficiente sobre cuál es el mejor tratamiento, sin embargo, se ha asegurado que la combinación de quimioterapia convencional basada sobre todo en el esquema Hyper-CVAD, junto al TCSH prolonga la sobrevida; tratamiento que no pudo ser completado en este caso por la severa agresividad de la patología.

Referencias

1. Avilés A, Candelaria M, Ponce M, Cañavera A y Burgos S. Neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides. Casos clínicos. *Rev Med Chile* 2017; 145: 1208-1212
2. Sharma S, Rana C. CD4+ CD56+ Hematodermic Neoplasm Without Cutaneous Involvement. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2014; 30(1):1-3
3. Suzuki Y, Kato S, Kohno K, Satou A, Eladl AE, Asano N, et al. Clinicopathological analysis of 46 cases with CD4+ and/or CD56+ immature hematolymphoid malignancy: reappraisal of blastic plasmacytoid dendritic cell and -related neoplasms. *Histopathology* 2017; 71(6):972-984
4. Julia F, Petrella T, Beylot-Barry M, Bagot M, Lipsker D, Machet L, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: clinical features in 90 patients. *Br J Dermatol* 2013;169: 579-586
5. Manoj R, Prabhjot B, Samanjit K, Shilpa K y Rashi S. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Clinical Case reports* 2018; 6(4): 770-772
6. Pemmaraju N. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm. *Clin Adv Hematol Oncol* 2016; 14(4) 220-2
7. Yongxin R, Peihong Z, Shuxu D, et al. Morphologic Characteristics of Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm: A Case Report. *Ultrastructural Pathology* 2014; 38(1): 66-68.
8. Owczarczyk A, Sokołowska M, Olszewska B, Malek M, Znajewska A, Kowalczyk A, et al. Clinicopathologic retrospective analysis of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms. *Postepy Dermatol Alergol* 2018; 35(2): 128-138.
9. Pagano L, Valentini C, Grammatico S y Pulsone A. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: diagnostic criteria and therapeutical approaches. *Br J Haematol* 2016; 174(2):188-202
10. Han X, Ouyang MQ, Pei Q, et al. Clinical characteristics of 6 patients with blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2017. 38(8):700-705
11. Kaur V, Swami A, Shebli A et al. A rare case of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with deletion 7q.31, in the setting of heavy pre-treatment with alkylating chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract*. 2017. (7):552-556
12. Mohamed A. Kharfan Dabaja, Monzr M. Al Malki, Uday Deotare, et al. Haematopoietic cell transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a North American multicentre collaborative study. *BJH*. 2017. 179(5): 781-789.
13. Bueno C, Almeida J, Lucio P, et al. Incidence and characteristics of CD4+ /HLA DRhi dendritic cell malignancies. *haematologica* 2004;89:58-69
14. Petrella T, Bagot M, Willenze R, et al. Blastic NK-Cell Lymphomas (Agranular CD4+CD56+ Hematodermic Neoplasms). *Am J Clin Pathol* 2005;123:662-675 DOI: 10.1309/GJWNP8HU-5MAJ837
15. Kaabar M, Lemaire P, Laribi K. Leucémie dérivée des cellules dendritiques plasmocytoides : à propos de deux cas. *Ann Biol Clin* 2015 ; 73 (6) : 733-6
16. Zychowska M, Batycka A, Wozniak Z y Maj J. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a rare lymphoma of extremely aggressive course. *Postepy Dermatol Alergol* 2017; 34(5): 504-506.
17. Dargent JL, Delannoy A, Pieron P, et al. Cutaneous accumulation of plasmacytoid dendritic cells associated with acute myeloid leukemia: a rare condition distinct from blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *J Cutan Pathol* 2011; 38(11):893-8.
18. Galati D, Corazzelli G, De Filippi R. Dendritic cells in hematological malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;108:86-96
19. Kerr D y Sokol L. The advances in therapy of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018 (9):733-739.