

LEUCEMIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS

A PROPÓSITO DE UN CASO

CARLOS ROJAS, LIBARDO JIMÉNEZ, VIOLETA PAZ, ROSA VERMIGLIO, MARIANA ACOSTA, LUIS F CHACÍN

HOSPITAL JOSÉ MARÍA VARGAS, SERVICIO DE MEDICINA 2. BANCO MUNICIPAL DE SANGRE. CARACAS, VENEZUELA.

RESUMEN

La leucemia de células dendríticas son patologías poco frecuentes, que involucran fundamentalmente a la piel, pero con una alta tendencia de metástasis. La inmunohistoquímica es una herramienta valiosa junto con la biopsia para el diagnóstico definitivo. Se presenta el caso de una paciente joven, quien acudió por presentar una lesión en la pierna izquierda de dimensiones y características únicas, cuyo diagnóstico requirió de la utilización de marcadores monoclonales específicos en la identificación de esta entidad.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, hematología, leucemia, marcadores, monoclonales, células dendríticas.

SUMMARY

The dendritic cell leukemias are pathologies very uncommon which involve mainly the skin, but with a high tendency of metastasis. The flow cytometric is a valuable tool together with tissue biopsy for a definitive diagnosis. We present the case of a young female who complained for a left leg lesion with unique dimensions and characteristics, in where the diagnostic process required the use of the specific monoclonal markers in the identification of this particular disease.

KEY WORDS: Cancer, hematology, leukemia, markers, monoclonal, dendritic cells.

INTRODUCCIÓN

La leucemia de células dendríticas actualmente identificada como neoplasia plasmocitoide blásticas de células dendríticas o BPDCN de sus siglas en inglés (*Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm*), es una patología hematológica y oncológica muy infrecuente, con una incidencia extremadamente baja (menos del 1 % de las leucemias agudas y menos del 0,7 % de los linfomas cutáneos) ⁽¹⁻³⁾, altamente agresiva, con afectación primordial de la piel hasta en un 90 % de los casos, siendo por ello el principal motivo de consulta ⁽⁸⁾.

La entidad nosológica se caracteriza adicionalmente por la presentación de nódulos cutáneos, esplenomegalia y adenopatías, con niveles variables de hasta un 50 % de infiltración a sangre periférica, médula ósea y/o asociado a la presencia de anemia y trombocitopenia. Las lesiones cutáneas se evidencian en la mayoría de los casos como lesiones múltiples, heterogéneas, en forma de placas, pápulas o en forma de nódulos cutáneos y que pueden ser eritematosos o en placas hiperpigmentadas, purpúricas e incluso necróticas ^(5,6).

Desde el punto de vista de la inmunohistoquímica, esta neoplasia o leucemia hematodérmica de precursores de células

Recibido: 21/05/2010 Revisado: 31/08/2010

Aceptado para publicación: 02/09/2010

Correspondencia: Dr. Carlos Rojas C. Hospital José María Vargas. Esquina San Lorenzo, San José, Caracas, Venezuela. Tel: 04168316053.

E-mail: Carlosrojasmed@hotmail.com

dendríticas plasmocitoides del tipo DC2, CD4 + y CD56+, fue reconocida como una entidad aparte dentro de la clasificación de los linfomas cutáneos en el sistema de la OMS-EORTC. Se puede observar células blásticas con histoquímica negativa para esterasa y mieloperoxidasa. En la citometría de flujo se evidencia la coexpresión de CD123 de alta intensidad, HLA-DR, CD4, CD56 positivos y CD45 débil, en ausencia de otros marcadores de línea B, T o mielóide y de reordenamiento monoclonal de los genes IgH o RCT a nivel molecular ^(1,5,7-9).

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 32 años de edad, natural y procedente del Estado Vargas, sin antecedentes de enfermedades crónicas conocidas, quien refirió inicio de su enfermedad 6 meses previos a nuestra consulta, cuando comenzó a presentar lesión en la región tibial anterior del miembro inferior izquierdo, inicialmente tipo placa la cual fue creciendo progresivamente con aparición de lesiones hipertróficas. Hábitos: tabáquicos 5 paquetes por año; Alcohólicos: social. Examen funcional: pérdida de peso de 5 kg aproximados en 4 meses. Examen físico: en piel se evidencia palidez cutáneo mucosa, además, lesión tipo placa levantada, muy heterogénea, de aspecto granulomatosa en 1/3 medio-anterior de tibia izquierda de dimensiones 20 cm x 15 cm aproximado, con superficie ulcerada y secreción blanquecina, levemente con calor local, indolora (Figura 1,2,3). Adenopatías en región posterior de muslo izquierdo y tercio proximal de región gemelar. Mamas: nódulo palpable en superoexterno de mama izquierda de 1,5 cm x 2 cm aproximadamente, no doloroso. Ganglios inguinales izquierdos palpables de 1,5 cm aproximado.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS DE INGRESO

WBC $9,2 \times 10^3$, NE 56,1 %, LY 27,6 %, MO 5,1 %, BA 0,4 %, EO 10,8 %, PLT 287×10^3 ,



Figura 1.



Figura 2.

HB 11,5 g/dL, HTO 33,5 %, CHCM 34,4, VCM 85,8 fl, Glucosa 88 mg/dL, LDH 486 U/l, Urea 10 mg/dL, Creatinina 0,8 mg/dL. ALT 9 U/l, AST 13 U/l, Fosfatasas alcalinas 137 U/l Ácido úrico 3,5 mg, proteínas totales 6,2 g/dL, albúmina 3,6 g/dL, globulina 2,56 g/dL, PTT 29,3 seg, PT 13,9 seg.

BIOPSIA DE GANGLIO INGUINAL IZQUIERDO: hallazgos histológicos compatibles con linfoma no Hodgkin.



Figura 3.

BIOPSIA DE LESIÓN DE PIERNA IZQUIERDA

A nivel de tejido celular subcutáneo se observa denso infiltrado formado por linfocitos pleomórficos de mediano y pequeños tamaños, núcleos hendidos, escaso citoplasma y abundantes mitosis atípicas destruyen la estructura del panículo disponiéndose en empalizada alrededor de los espacios claros de las células adiposas. Diagnóstico: infiltración linfoide cutánea compatible con leucemia cutis vs. linfoma cutáneo de células T.

INMUNOHISTOQUÍMICA DE LA ÚLCERA EN PIERNA IZQUIERDA

CD 45 positivo focal. CD 20, CD 79^a, CD 45 RO, CD3 y Muramidasa: no concluyentes. Los hallazgos son compatibles con linfoma no Hodgkin agresivo. Eco mamario: imagen nodular, microlobulada de mama izquierda.

TRATAMIENTO

En vista de los primeros resultados se inició un régimen de quimioterapia (QT) basado en ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y

prednisona del cual recibió 3 ciclos completos. La respuesta inicial no fue satisfactoria, se presentó cuadro adenomegálico generalizado, con importante plastrón adenomegálico en la región del triángulo de escarpa del muslo izquierdo.

Se realizaron nuevos estudios de inmunohistoquímica de muestras de sangre que mostraban leucocitosis de 30 mil y blastos de 80 %, con un inmunofenotipo compatible con leucemia mieloide aguda, motivo por el cual se realiza nueva biopsia de ganglio linfático y médula ósea solicitando inmunofenotipo y marcadores de células dendríticas, resultando compatible con leucemia aguda de células dendríticas. Es ingresada para inicio de QT de inducción basado en ARA-C (citosina arabinosa) y mitoxantrone.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS: (SEGUNDA HOSPITALIZACIÓN)

WBC 43,8 10^3 , NE 2 %, LY 0 %, MO 0 %, Blastos 98 %, EO 0 %, PLT 37 10^3 , HB 8,5 g/dL, HTO 26,6 %, CHCM 32 g/dL, VCM 94,4 fL, LDH 24180 U/l

Inmunofenotipo de sangre periférica al reingreso de la paciente: CD4:55 %, CD56: 53 %, MPO: 24 %, TdT: 34 %, CD19: ND, CD20: negativo, HLA-DR: 46 %, compatible con leucemia mieloide aguda.

Biopsia de médula ósea: leucemia mieloide con transformación blástica. Inmunohistoquímica de biopsia ganglionar: CD4 positivo 84 %, CD56: 85 %, CD123 positivo 50 %, CD117 positivo 49 %, HLA-DR 88 %, CD19 negativo, CD20: negativo, MPO negativo. Leucemia aguda de células dendríticas.

FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA

CD123 positivo 90 %, HLA-DR 85 %, CD34 negativo, CD4 95 %, MPO negativo. Leucemia aguda de células dendríticas. Aspirado de médula

ósea: blastos 100%. Inmunofenotipo compatible con leucemia aguda de células dendríticas.

DISCUSIÓN

El caso que hemos comentado es una de las presentaciones más infrecuentes de los tipos de leucemia, a su vez de difícil diagnóstico esta entidad anteriormente clasificada por la OMS como leucemia/linfoma blástico de células natural killers (NK), requirió del desarrollo de anticuerpos monoclonales más específicos en donde demostraron que parte de los linfomas blásticos de NK se correspondían con la contrapartida tumoral de células dendríticas plasmocitoides, siendo entonces ubicada en un nuevo contexto de neoplasia hematodérmica. Otra dificultad en el diagnóstico es el hecho de establecer el origen de dicha célula dendrítica. Se han propuesto varias teorías acerca de la ontogenia de dicha célula plasmocitoide. Una de ellas es que ellas provienen de precursores multipotentes. Otra propuesta por Canque y Glukman en donde múltiples poblaciones de células dendríticas se derivan de progenitores multipotentes o ya comprometidos con la línea linfoide o mieloide o incluso a partir de macrófagos maduros⁽⁵⁾. Los resultados de inmunohistoquímica finales de sangre periférica, ganglionar y médula ósea, resultaron positivos para esta enfermedad poco frecuente, donde el diagnóstico inicial se hizo difícil, porque los inmunofenotipos iniciales no eran concluyentes

y adicionalmente las biopsias cutáneas apuntaban hacia una entidad neoplásica linfoide.

Con respecto a la sintomatología de la paciente, la presentación de su enfermedad fue muy localizada a la piel inicialmente, además, como se ha descrito en la literatura, en la mayoría de los casos las lesiones cutáneas tiene un riesgo de diseminación muy elevado como es el caso de la paciente en cuestión⁽³⁻⁶⁾.

La respuesta al tratamiento es variable, dependiendo del momento en que se instala este con respecto a la etapa de la enfermedad, pero invariablemente existe una alta tasa de recidivas precoces. Dentro de los mejores protocolos terapéuticos, se describe el uso de los regímenes utilizados para las leucemias linfoblásticas agudas con quimioterapia intratecal con trasplante alogénico en la primera remisión completa. Sin embargo no existe en la actualidad un esquema de tratamiento que alcance resultados óptimos^(1,3,9).

La sobrevida es de 14 meses aproximadamente⁽⁶⁾. Es importante mantener presente, a propósito de este caso, que lesiones dérmicas cuyo cuadro clínico y paraclínico apunte hacia una enfermedad hematodérmica y en donde se sospeche de malignidad, adicionalmente de las leucemias/linfoma de células T como principales causantes, es perentorio incluir y sospechar de la neoplasia plasmocitoide blástica de células dendríticas, máxime si el inmunofenotipo es negativo para células B, T o mieloide.

REFERENCIAS

1. Shiman M, Marchione R, Ricotti C, Romanelli P, Alonso-Llamazares J. CD4+/CD56+ Hematodermic neoplasm (Plasmacytoid dendritic cell tumor). *Dermatol Online J*. 2008(15);14(11):5.
2. Dzionek A, Fuchs A, Schmidt P, Cremer S, Zysk M, Miltenyi S, et al. BDCA-2, BDCA-3, and BDCA-4: Three markers for distinct subsets of dendritic cell in human peripheral blood. *J Immunol*. 2000;165:6037-6046.
3. Herling M, Jones D. CD4+/CD56+ hematodermic tumor: The features of an evolving entity and its relationship to dendritic cells. *Am J Clin Pathol*.

- 2007;127(5):687-700.
4. Bueno C, Almeida J, Lucio P, Marco J, Garcia R, de Pablos JM, et al. Incidence and characteristics of CD4+/HLA DRhi dendritic cell malignancies. *Haematological*. 2004;89(1):58-69J.
 5. Colorado M, Cuadrado M, Yáñez L, Inzunza Z, Bureo E, Punete M, et al. Leucemia aguda de células dendríticas. *Haematological (edición española)*. 2007;92(Extra 1):431-435.
 6. Feuillard J, Jacob M, Valensi F, Maynadie M, Gressin R, Chaperot L, et al. Clinical and biological features of CD4+,CD56+ malignancies. *Blood*. 2002;99:1556-1563.
 7. Vardiman JW. The World Health Organization (WHO) Classification of Tumors of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: An overview with emphasis on the myeloid neoplasms. *Chem Biol Interact*. 2009.
 8. Jacob MC, Chaperot P, Mossuz J, Feuillard F, Valensi D, Leroux MC, et al. CD4+ CD56+ lineage negative malignancies: A new entity developed from malignant early plasmacytoid dendritic cells. *Haematological*. 2003;88(8):941-955.
 9. Leroux D, Mugneret F, Callanan M, Rarford-Weiss I, Dastugue N, Feuillard J, et al. CD4+,CD56+,DC2 acute leukemia is characterized by recurrent clonal chromosomal changes affecting 6 major targets: A study of 21 cases by the Groupe Français Cytogénétique Hématologique. *Blood*. 2002;99:4154-4159.