

Características clínicas de neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas en Chile: reporte de 10 casos

VICENTE MICOLICH^{1,a}, CAMILA PEÑA³, FERNANDA FIGUEROA^{1,a}, VANIA BRIONES^{1,a}, CATALINA VIDAL^{1,a}, MAURICIO CHANDIA^{1,2}

Clinical features of blastic plasmacytoid dendritic neoplasm in Chile: report of 10 cases

Background: Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN) is a rare malignant tumor with a dismal prognosis, with isolated case reports in Chile. The BPDCN can present skin and bone marrow compromise, and its diagnosis is frequently confused with other pathologies. This study aimed to evaluate the clinical and immunophenotypical features of BPDCN in the Chilean population. **Methods:** We performed a retrospective study from 2013 to 2021 in clinical records of 2 public Chilean referral hospitals, including ten patients, 80% male, with a median age of 66 years (15-81). **Results:** The most frequent initial referral diagnoses were T-cell lymphoma (4/10) and acute myeloblastic leukemia (3/10). Seven patients presented skin and bone marrow involvement; we found a lower frequency of adenopathies (5/10), splenomegaly (2/10), and hepatomegaly (2/10). The complete blood count revealed anemia and leukopenia, with blasts in 5/10. Nine patients received induction therapy. CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone) was indicated in 8/10 cases with remission in 5/8, and 1 patient received HyerCVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin and dexamethasone, methotrexate, cytarabine) and an allogeneic bone marrow transplant. The median survival was 10 months (95% CI 4.2-15.8 months) with 9/10 deaths. Relapse in the central nervous system was documented in 2 cases. **Conclusions:** Our study found that BPDCN, a rare pathology in the Chilean population, shows a similar clinical presentation compared to previous studies. It is susceptible to respond to initial systemic and intrathecal chemotherapy.

(Rev Med Chile 2023; 151: 1201-1206)

Keywords: Immunophenotyping; Diagnosis, Differential; Flow Cytometry.

RESUMEN

Introducción: La neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas (NCDPB) es una hemopatía maligna poco frecuente y de mal pronóstico, con reportes de casos aislados en la realidad nacional. Produce compromiso cutáneo y de médula ósea y frecuentemente es confundida con otras patologías al diagnóstico. El presente trabajo tiene como objetivo describir las características clínicas de 10 pacientes diagnosticados en centros asistenciales chilenos. **Material y Métodos:** Se obtuvo en forma retrospectiva información clínica e inmunofenotípica de pacientes diagnosticados de NCDPB en los centros participantes en el periodo

¹Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

²Servicio de Hematología, Hospital Guillermo Grant Benavente. Concepción, Chile.

³Servicio de Hematología, Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

^aInterno de medicina, Universidad de Concepción.

Fuente apoyo financiero: No.

Recibido el 18 de diciembre de 2022, aceptado 8 de enero de 2024.

Correspondencia a:
Dr. Mauricio Chandía Cabas.
Laboratorio de Citometría de Flujo Hospital Guillermo Grant Benavente,
San Martín 1436, Concepción, Chile
mchcabas@gmail.com

2013-2021. **Resultados:** Se identificaron 10 pacientes, el 80% de sexo masculino, con una mediana de edad de 66 años (15-81). Los diagnósticos iniciales de derivación más frecuentes fueron linfoma T (4/10) y leucemia aguda mieloblástica (3/10). La mayoría presentó afección cutánea (7/10) y compromiso de médula (7/10) y en menor frecuencia adenopatías, esplenomegalia y hepatomegalia. En el hemograma se observó anemia y leucopenia, con blastos en frotis en 5/10. Se indicó CHOP en 8/10 casos con remisión en 5/8 y en un caso HyperCVAD seguido de trasplante alogénico de médula ósea. La mediana de supervivencia fue de 10 meses (IC 95% 4,2-15,8 meses) con 9/10 fallecidos. Se documentó recaída en sistema nervioso central en 2 casos. **Conclusiones:** La NCDPB es una patología poco frecuente que se presenta en la realidad nacional de forma similar a lo descrito en la literatura. Es susceptible de responder a quimioterapia inicial asociada a terapia intratecal.

Palabras clave: Citometría de Flujo; Diagnóstico Diferencial; Inmunofenotipificación.

La neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas (NCDPB) es una neoplasia infrecuente y agresiva, incluida como categoría independiente de la leucemia aguda mieloblástica (LMA) en la clasificación de malignidades hematológicas de la Organización Mundial de la Salud¹.

Afecta principalmente a personas mayores, con un promedio de 65-67 años de edad al diagnóstico², aunque publicaciones recientes plantean una posible distribución bimodal, con un primer pico de incidencia en menores de 20 años³. Muestra una predominancia masculina en una proporción 2,5:1 a 4:1 según distintos reportes y alrededor de un 10-20% de los pacientes tienen el antecedente de una malignidad hematológica, tal como síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica y LMA^{2,3}. En la mayoría de los casos presentan lesiones cutáneas (80% - 90%), con o sin compromiso de médula ósea y diseminación leucémica, existiendo una minoría de casos con leucemia sin compromiso cutáneo. Otros hallazgos clínicos son citopenias, linfadenopatías, esplenomegalia y/o hepatomegalia^{2,3}. A esto se suma el compromiso del sistema nervioso central, especialmente en la recaída⁴.

El inmunofenotipo para NCDPB se puede confirmar por inmunohistoquímica o citometría de flujo (CMF), siendo características la coexpresión de CD4 y CD56 en el tumor, en asociación con otros antígenos de células dendríticas plasmocitoides como CD123, BDCA-2/CD303, TCF4, TCL1 y SPIB⁵. La mayor parte de los casos presentan

anormalidades genéticas, pero no existen cambios citogenéticos que sean típicos o diagnósticos².

No existe un consenso en cuanto a su tratamiento, y aunque la mayoría de los pacientes responden a quimioterapia convencional, las recaídas son frecuentes, con una mediana de supervivencia estimada de 1 año aproximadamente^{1,6}.

En Chile no se cuentan con datos estadísticos existiendo solo reportes de casos aislados^{7,8}. Además de su rareza, el diagnóstico se hace difícil porque sus manifestaciones clínicas e inmunofenotipo suelen atribuirse a otras entidades, como linfoma T cutáneo, LMA, entre otros. El objetivo de este trabajo es describir la presentación clínica de un grupo de pacientes diagnosticados de NCDPB en 2 centros asistenciales públicos nacionales.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo, que incluyó a pacientes diagnosticados de NCDPB entre los años 2013 y 2021 del Hospital Clínico Regional Guillermo Grant Benavente de Concepción (HGGB) y del Hospital del Salvador de Santiago (HDS). La información de los pacientes fue extraída de los registros de ambos centros asistenciales. Se realizó estudio citogenético sólo en un caso. El inmunofenotipo se confirmó mediante citometría de flujo o inmunohistoquímica. Se contó con la autorización del Comité Ético Científico de ambos servicios de salud.

Análisis estadístico

Los datos categóricos fueron presentados como mediana, n y porcentajes y los datos numéricos como mediana y rango. El análisis de supervivencia se realizó con método de Kaplan-Meier, mediante software SPSS.

Resultados

Se identificaron 10 pacientes con diagnóstico de NCDPB (5 de HGGB y 5 de HDS), el 80% de los cuales eran de sexo masculino, con una mediana de edad de 66 años (15-81 años) y 2 fueron menores de 40 años. Los principales diagnósticos iniciales fueron Linfoma T (4 casos) y LMA (3 casos). Ninguno de los casos presentaba quimio o radioterapia previa, síndrome mielodisplásico o tratamiento inmunosupresor. Siete casos presentaron lesiones cutáneas en su cuadro clínico, de los cuales, todos presentaron afección en tronco, mientras que solo algunos presentaron compromiso de piel en cabeza y/o extremidades. La infiltración en médula ósea se comprobó en 7/10 de los pacientes, mientras que adenopatías, esplenomegalia y hepatomegalia fueron observadas en el 5/10, 2/10 y 2/10 casos, respectivamente (Tabla 1).

Los exámenes de laboratorio se resumen en la

Tabla 2. Destacó la presencia de bicitopenia en la mayoría de los casos, particularmente en las series roja y blanca, con medianas de 9,6 g/dL y 2.750 cel/uL para hemoglobina y recuento de leucocitos. También se evidenció trombocitopenia en menor medida, con una mediana de 136.000 plaq/uL. Solo en la mitad de los casos se demostró la presencia de blastos en sangre, y no se detectaron alteraciones en otros parámetros bioquímicos como lactato deshidrogenasa, creatinemia y ácido úrico. Las características inmunofenotípicas se resumen en la Tabla 3, destacando la coexpresión de CD4 y CD56 en todos los casos.

La terapia inicial se resume en la Tabla 1. Ocho pacientes recibieron quimioterapia combinada con esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) como inducción, y de ellos, 6 recibieron quimioterapia intratecal, alcanzando la remisión completa (RC) en 5 de los 8 casos. Un paciente recibió HyperCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona, metotrexato, citarabina) asociado a terapia intratecal como esquema de inducción, alcanzando la RC, pero cayendo precozmente al mes de terapia, por lo que fue necesario reinducirlo con FLAG-IDA (fludarabina, citarabina e idarrubicina), logrando una segunda RC. Posteriormente se consolidó con un trasplante alogénico de médula ósea haploidéntico.

Tabla 1. Características clínicas al diagnóstico, terapia recibida

n	Edad (años)	Sexo	ECOG	Diagnóstico previo	Localización cutánea	Esquema de inducción	Sobrevida (meses)
1	24	M	1	Linfoma cutáneo T	Cabeza, Tronco	CHOP	13
2	67	F	2	Linfoma cutáneo NK/T	Tronco, Extremidades	CHOP + IT	23
3	56	M	1	Síndrome linfoproliferativo	Cabeza, Tronco	CHOP + IT	10
4	70	M	2	Linfoma T	Tronco, Extremidades	CHOP + IT	14
5	70	F	4	Linfoma NK	Sin compromiso cutáneo	CHOP + IT	1
6	58	M	1	Leucemia mieloide aguda	Tronco, Extremidades	CHOP + IT	10
7	81	M	2	Linfoma T	Tronco	CHOP + IT	6
8	15	M	1	Leucemia aguda	Sin compromiso cutáneo	Hyper CVAD	-
9	65	M	2	Leucemia mieloide aguda	Tronco	CHOP	15
10	74	M	3	Leucemia mieloide aguda / Linfoma del manto	Sin compromiso cutáneo	Ninguno	0 (16 días)

M: masculino; F: femenino; CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona; IT: quimioterapia intratecal; HyperCVAD: dexametasona, mesna, ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina alternado con metotrexato, citarabina y leucovorina.

Tabla 2. Características de laboratorio al diagnóstico

n	Hb (g/dl)	GB (cél/mm ³)	Plaquetas (cél/mm ³)	Blastos en sangre	LDH (U/L)	Creatinina (mg/dL)	Ácido úrico (mg/dL)
1	9,8	2.500	206.000	No	-	0,67	-
2	10	1.800	136.000	Sí	-	0,58	-
3	6,9	1.610	35.000	No	201	0,8	2,7
4	13,1	12.700	215.000	No	125	0,7	-
5	6,7	3.000	82.000	Sí	173	0,41	3,3
6	8,7	1.490	141.000	Sí	216	0,64	2,6
7	13,2	9.360	536.000	No	187	1,38	6,9
8	9,6	2.370	90.000	No	251	0,85	4,7
9	8,1	51.500	92.000	Sí	1496	1,59	9,8
10	9,7	4.170	70.000	Sí	177	1,1	3,8
Mediana	9,7	2.750	136.000	-	194	0,75	3,8
Rango	6,7-13	1.490-51.500	35.000 - 536.000	-	125-1.496	0,41-1,59	2,6-9,8

Hb: hemoglobina; GB: recuento de leucocitos LDH: deshidrogenasa láctica.

Tabla 3. Inmunofenotipo al diagnóstico

n	Marcadores positivos
1	CD4(d) CD56 CD123(i)
2	CD4 CD56 CD33 CD38 CD45d HLA-DR(i)
3	CD4 CD56 CD7 CD38(d) CD45(d) CD123(i) HLA-DR(i) NG2(-/+)
4	CD4 CD56 CD123(i)
5	CD4 CD56
6	CD4 CD56 CD7 CD33 CD45d CD117 CD123(i) HLA-DR(i)
7	CD4 CD56
8	CD4 CD56 CD33 CD38 CD45(d) CD123(i) HLA-DR(i) NG2 nTdT
9	CD4 CD56 CD38(d) CD45(d) CD123(i) HLA-DR(i) NG2(-/+)
10	CD4(d) CD56 CD7 CD38(d), CD45(d) CD123(i) HLA-DR(i) cyTCl-1

(i): intenso (d): débil; (-/+): negativo a positivo.

La mediana de supervivencia global fue de 10 meses (IC 95% 4,2-15,8 meses) desde el diagnóstico (Figura 1 y Tabla 1). Los 5 pacientes que alcanzaron remisión completa (RC) con esquema CHOP recayeron, otros 3 pacientes sometidos al mismo esquema no alcanzaron la RC y fallecieron durante la terapia, y 1 de ellos no fue sometido a ningún esquema de inducción, falleciendo poco después del diagnóstico. Se logró documentar recaída en sistema nervioso central en 2 de los casos tratados inicialmente con CHOP. El único

paciente actualmente vivo de la cohorte es el que fue sometido a trasplante alogénico de médula ósea.

Discusión

En este trabajo hemos demostrado que, en la realidad nacional, la NCDPB comparte varias características de lo descrito en la literatura, como la mayor frecuencia en el sexo masculino y la edad

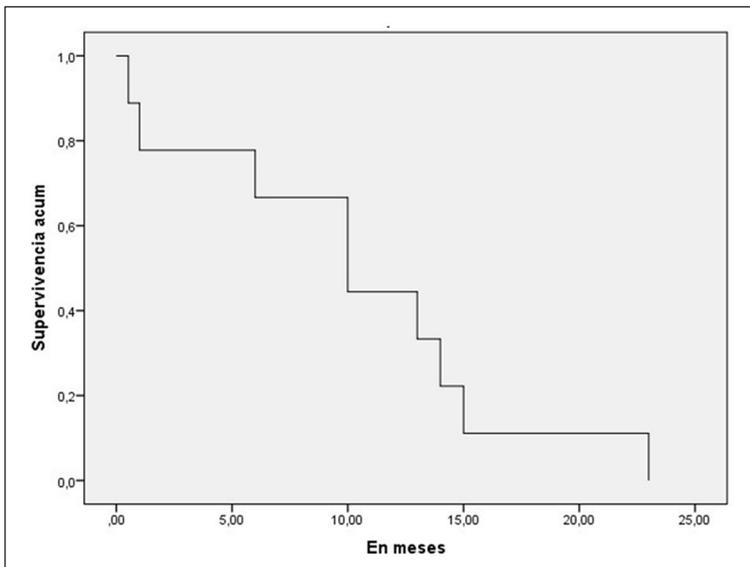


Figura 1. Supervivencia global de la población (10 pacientes). La mediana de supervivencia fue de 10 meses (IC 95% 4,2 – 15,8 meses).

avanzada al momento del diagnóstico. Asimismo, la mayoría de los casos presentó afección cutánea y adenopatías, características que plantean el diagnóstico diferencial inicial con otras patologías como el linfoma. El compromiso de médula ósea fue sincrónico en la mayoría de los pacientes, lo que explica la presencia al debut de anemia y leucopenia en gran parte de los casos.

Cerca de la mitad de los casos de NCDPB presenta cariotipo anormal al diagnóstico, no existiendo alteraciones específicas. Cuando están presentes están generalmente relacionadas a pérdidas de material genético y afectan a cromosomas que están asociados a hemopatías malignas linfoides y mieloides. Esto ha sido corroborado por estudios de array-CGH, que muestran afección preferente de proteínas relacionadas al ciclo celular con deleciones de *CDKN2A/CDKN2B* en 9p21.3, 13q13.1-q14.3 (*RB1*), 12p13.2-p13.1 (*CDKN1B*), 13q11-q12 (*LATS2*) y 7p12.2 (*IKZF1*)⁹. Los estudios de expresión génica demuestran sobreexpresión *FLT3*, *HES6* y *RUNX2* y mutaciones en *TET2* y *TP53*¹⁰. En nuestra serie en la mayoría de los casos no se realizó estudio genético ni molecular.

No existe un esquema de inducción que se haya demostrado mejor que otro en estudios comparativos, sin embargo existe un interés creciente por el empleo de terapias dirigidas como el tagraxofusp, que es una proteína de fusión dirigida

contra el CD123 compuesta por la IL-3 humana y una molécula truncada de toxina diftérica, que se libera al interior de la célula tumoral una vez que se une el fármaco al CD123, provocando la inhibición de la síntesis proteica y la muerte de la célula tumoral¹¹. En una serie de 47 pacientes, Pemmaraju et al han reportado RC en 72% con respuestas globales de 90%. La mitad de estos pacientes fueron a trasplante de médula ósea, con supervivencia a 18 y 24 meses de 59% y 52%, respectivamente¹². Por este motivo, tagraxofusp es recomendado por algunos autores por sobre la quimioterapia, para uso hasta la progresión o toxicidad inaceptable, la que incluye el síndrome de *leak* capilar en 10-20% de los casos. En lugares donde no existe acceso a la terapia dirigida, se recomienda el uso de esquemas tipo CHOP para pacientes mayores o de inducción para leucemia aguda linfoblástica (LLA) en los más jóvenes, sin existir estudios que comparen las diferentes opciones entre sí². En una serie italiana retrospectiva se obtuvo mejores resultados con esquemas de inducción tipo LLA comparados con LMA⁶. La alta frecuencia de recaída en sistema nervioso central plantea la necesidad de terapia intratecal asociada desde el principio, como ocurrió en nuestro caso. Como terapia de consolidación se recomienda el trasplante de médula ósea alogénico, el cual ha demostrado supervivencia a 3 años de 41% en algunas

series¹³. Lamentablemente no se puede realizar en todos los casos, debido a que la mayoría se presenta en edad avanzada o con comorbilidades.

En nuestra serie, si bien la mayoría de los pacientes que recibieron quimioterapia alcanzó la RC, las recaídas fueron frecuentes y precoces, con una mala sobrevida al año del tratamiento, similar a lo descrito en la literatura.

La NCDPB es una hemopatía maligna infrecuente y de difícil diagnóstico. En el presente estudio todos los pacientes tuvieron diagnóstico inicial de otra neoplasia hematológica. Posee un mal pronóstico, con un inmunofenotipo característico, con una realidad nacional similar a lo descrito en la literatura. En ausencia de disponibilidad de terapias dirigidas, se recomienda inducción con quimioterapia estándar para linfoma o de inducción de leucemia aguda linfoblástica, asociada a profilaxis del sistema nervioso central.

Referencias

- Garnache-Ottou F, Vidal C, Biichlé S, Renosi F, Poret E, Pagadoy M, et al. How should we diagnose and treat blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients? *Blood Advances*. 2019;3(24):4238-4251. doi:10.1182/bloodadvances.2019000647
- Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm - UpToDate. Accessed December 5, 2022. https://www.uptodate.com/contents/blastic-plasmacytoid-dendritic-cell-neoplasm?source=history_widget
- Deconinck E, Petrella T, Garnache Ottou F. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm: Clinical Presentation and Diagnosis. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2020;34(3):491-500. doi:10.1016/j.hoc.2020.01.010
- Feuillard J, Jacob MC, Valensi F, Maynadie M, Valensi F, Gressin R, et al. Clinical and biologic features of CD4(+) CD56(+) malignancies. *Blood*. 2002;99(5):1556-1563. doi:10.1182/blood.v99.5.1556
- Khoury JD, Solary E, Abl O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley J, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-1719. doi:10.1038/s41375-022-01613-1
- Pagano L, Valentini CG, 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
- Tapia E O, Kam C S, Rifo L P, Villaseca H M. Neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides: Caso clínico. *Revista médica de Chile*. 2012;140(10):1321-1324. doi:10.4067/S0034-98872012001000013
- Contreras L, Mercado L, Delgado C, Cabezas C, Starke L, Romero M, et al. Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas con respuesta inicial a quimioterapia y recaída en sistema nervioso central: Caso clínico. *Revista médica de Chile*. 2017;145(1):115-120. doi:10.4067/S0034-98872017000100015
- Lucioni M, Novara F, Fiandrino G, Riboni R, Fanoni D, Arra M, et al. Twenty-one cases of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: focus on biallelic locus 9p21.3 deletion. *Blood*. 2011;118(17):4591-4594. doi:10.1182/blood-2011-03-337501
- Jardin F, Ruminy P, Parmentier F, Troussard X, Vaida I, Stamatoullas A, et al. TET2 and TP53 mutations are frequently observed in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *British Journal of Haematology*. 2011;153(3):413-416. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08556.x
- Sun W, Liu H, Kim Y, Karras N, Pawlowska A, Toomey D, et al. First pediatric experience of SL-401, a CD123-targeted therapy, in patients with blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: report of three cases. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):61. doi:10.1186/s13045-018-0604-6
- Pemmaraju N, Lane AA, Sweet KL, Stein A, Vasu S, Blum W, et al. Tagraxofusp in Blastic Plasmacytoid Dendritic-Cell Neoplasm. *N Engl J Med*. 2019;380(17):1628-1637. doi:10.1056/NEJMoa1815105
- Roos-Weil D, Dietrich S, Boumendil A, Polge E, Bron D, Carreras E, et al. Stem cell transplantation can provide durable disease control in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2013;121(3):440-446. doi:10.1182/blood-2012-08-448613