

Leucemia de células dendríticas. A propósito de un caso

Dendritic cell leukemia. About a case

Verny D. Cedeño Alvarado^{1*} Mónica Barzallo Santillán²

Danilo A. Navarrete Sornoza³ Sirced Salazar Rodríguez⁴

Paola Cabrera⁵

Resumen

La leucemia de células dendríticas es una patología hematológica maligna rara, altamente agresiva, derivada de precursores de células dendríticas plasmocitoides. Se manifiesta con lesiones cutáneas e infiltración a médula ósea. Se presenta el caso clínico de un paciente masculino de 63 años de edad, quien presentó deterioro neurológico en contexto de uremia y leucocitosis con sospecha de leucemia aguda. Para la confirmación del diagnóstico requirió marcadores inmunológicos por citometría de flujo. Se identificó fenotipo compatible con leucemia/linfoma blástico de célula dendrítica plasmocitoide. Se inició un régimen de quimioterapia esquema 7+3, basado en citarabina 338 mg + 500 ml de NaCl 0,9 % en infusión intravenosa continua de 24 horas e Idarrubicina 20 mg + 250 ml de NaCl 0,9 % pasar IV en 2 horas. Recibió terapia de sustitución renal por 5 sesiones. El paciente pasó a estado crítico pese a tratamiento oncohematológico, presentó fallo multiorgánico y paro cardíaco. Se realizó reanimación cardiopulmonar avanzada de alta calidad, sin obtener retorno de la circulación espontánea y se declaró su fallecimiento. Se concluyó que esta neoplasia oncohematológica permite pocas expectativas de vida y los protocolos terapéuticos que mejoren la sobrevida son escasos.

Palabras clave: Leucemia aguda, células dendríticas plasmocitoides, quimioterapia, cáncer, citometría de flujo.

Abstract

Dendritic cell leukemia is a rare, highly aggressive, malignant hematologic disease derived from plasmacytoid dendritic cell precursors. It manifests with skin lesions and infiltration to the bone marrow. We present the clinical case of a 63-year-old male patient who presented neurological deterioration in the context of uremia and leukocytosis with suspected acute leukemia. To confirm the diagnosis, he required immunological markers by flow cytometry. A phenotype consistent with plasmacytoid dendritic cell blast leukemia/lymphoma was identified. A 7+3 scheme chemotherapy regimen was started, based on cytarabine 338 mg + 500 ml of NaCl at 0.9% in continuous intravenous infusion of 24 hours and Idarubicin 20 mg + 250 ml of NaCl at 0.9% passed IV in 2 hours. He received renal replacement therapy for 5 sessions. The patient went into critical condition despite oncohematological treatment, presented multi-organ failure and cardiac arrest. High-quality advanced cardiopulmonary resuscitation was performed, without obtaining return of spontaneous circulation, and his death was declared. It was concluded that this oncohematologic neoplasia allows little life expectancy and the therapeutic protocols that improve survival are scarce.

Keywords: Acute leukemia, plasmacytoid dendritic cells, chemotherapy, cancer, flow cytometry.

*Dirección para correspondencia: daniced_hm@hotmail.com

Artículo recibido el 12-10-2020 Artículo aceptado el 04-12-2020 Artículo publicado el 15-01-2021

Fundada 2016 Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica de Manabí, Ecuador.

Introducción

La leucemia de células dendríticas o también llamada neoplasia plasmocitoide blásticas de células dendríticas o BPDCN por sus siglas en inglés (*Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm*), es una

¹ Hospital Oncológico Dr. Julio Villacreses Colmont, Autopista del Valle Manabí Guillén, Portoviejo, Ecuador, daniced_hm@hotmail.com.

² Hospital Oncológico Dr. Julio Villacreses Colmont, Autopista del Valle Manabí Guillén, Portoviejo, Ecuador.

³ Hospital Oncológico Dr. Julio Villacreses Colmont, Autopista del Valle Manabí Guillén, Portoviejo, Ecuador.

⁴ Hospital Oncológico Dr. Julio Villacreses Colmont, Autopista del Valle Manabí Guillén, Portoviejo, Ecuador.

⁵ Laboratorio de Citometría de flujo "Cytolab", Cuenca, Ecuador.

patología hematológica maligna muy infrecuente. Su incidencia general es baja, representada en 0,44 % de todas las neoplasias hematológicas¹ y el 0,7 % de los linfomas cutáneos²⁻⁴.

Esta es una neoplasia altamente agresiva, derivada de precursores de células dendríticas plasmocitoides. Se manifiesta con lesiones cutáneas en el 90 % de los casos, presentando nódulos cutáneos, esplenomegalia y adenopatías, con infiltración a sangre periférica y médula ósea, provocando citopenias.

Estas células expresan en su superficie CD4, CD43 (llamada también SPN), CD45RA y CD56 (NCAM1), y otros antígenos como CD123 (IL3RA), BDCA-2 (CD303), TCL1 y CTLA1 (GZMB), por lo tanto, el inmunofenotipo, la inmunohistoquímica y biopsia es fundamental para el diagnóstico³.

El tiempo de supervivencia, es de solo unos meses, ya que la neoplasia se presenta con un cuadro clínico agresivo y progresivo, pese a la respuesta inicial a la quimioterapia. Estos pacientes reciben regímenes terapéuticos similares a la leucemia mieloide aguda o leucemia linfoblástica aguda. La afectación neuromeningea es frecuente, por lo que es indicativa realizar quimioterapia intratecal preventiva, además de quimioterapia intensiva.

El trasplante alogénico de células madres hematopoyéticas (HSCT) puede mejorar la supervivencia, especialmente cuando se utiliza en la primera remisión⁵. Nuevos datos sugieren la terapia dirigida con agentes inmunomoduladores. Aún queda por definir la mejor modalidad de tratamiento³.

Presentación del caso

Se recibió un paciente masculino de 63 años de edad, domiciliado en Manta, pescador, viudo, educación primaria completa. Sin antecedentes de enfermedades crónicas ni antecedentes patológicos en la familia. Con hábitos de tabaquismo (1 o 2 cigarrillos por día), alcohol ocasional y no consumo de drogas.

Refirió presentar cuadro clínico de un mes de evolución caracterizado por alza térmica no cuantificada, escalofríos y disuria, motivo por el cual acudió a consulta privada donde diagnosticaron infección de vías urinarias, le enviaron con tratamiento para la casa y con mejoría parcial.

A la semana siguiente se agudizaron los síntomas, por lo que fue llevado a emergencias del Hospital General Portoviejo e ingresado en terapia intensiva con diagnóstico de sepsis de foco urinario. Recibió antibióticos de amplio espectro. El hemograma reportó anemia normocítica normocrómica, leucocitosis con linfocitosis y trombocitopenia.

Posteriormente, intercorre neumonía intrahospitalaria más urgencia dialítica, rotaron antibióticos a Meropenem, hasta que fue transferido al Hospital Oncológico Dr. Julio Villacreses Colmont con diagnóstico presuntivo de leucemia aguda.

A su ingreso, el paciente llegó con deterioro neurológico, en 10/15 de la escala Glasgow, asociado a encefalopatía urémica y acidemia por acidosis metabólica severa. Se decidió dar soporte de ventilación mecánica invasiva y quedó bajo analgesia con remifentanilo 0,2 µg/kg/min, RASS-3.

Su hemodinamia se mantuvo estable, sin soporte de vasoactivos, con tendencia a la hipertensión arterial 141/81 mmHg, TAM de 115 mmHg, FC 90 lpm, EKG ritmo sinusal, PR 0,12 m, QRS 0,08 s morfología normal, sin trastorno en la repolarización, lactato normal, llenado capilar < 2 s, *mottling score* 0. Acoplado a ventilación mecánica invasiva, en modo presión asistido controlado, con parámetros de ventilación protectora, acoplado y sincrónico, se auscultó en campos pulmonares roncus bilaterales, PAFI: 400 mmHg.

El ritmo diurético se vio disminuido (0,12 ml/kg/h) y azoados elevados. Se realizó la primera sesión de hemodiálisis. La gasometría arterial reportó acidemia con acidosis metabólica no compensada con anión gap elevado.

Recibió soporte transfusional por anemia severa normocítica normocrómica y por plaquetopenia severa. Se tomaron cultivos y se continuó con Meropenem por sepsis de foco pulmonar. Procalcitonina 8 ng/ml, SOFA: 13.

Se realizaron los exámenes complementarios correspondientes:

- Biometría hemática: Wbc 45,40 x 10³/u, Neut 12 %, Linfo 48 %, Mono 0 %, Ba: 0 %, Eos 0 %, Blastos 40 %, Plts 47 x 10³/u, Rbc 2,45 x 10⁶/u, Hb 7,1 g/dl, Hto 20,8 %, HCM 29 pg, VCM 85 fl, CHCM 34,1 g/dl, ADE 16,5 %.

- Bioquímica sanguínea: glucosa 193 mg/dl, LDH 1275 u/l, urea 285 mg/dL, creatinina 6,54 mg/dl, sodio: 154 mmol/l, potasio: 3,74 mmol/l, cloro: 120 mmol/l, calcio total: 7,8 mg/dl, AST 64 u/l, GGT: 88 u/l, bilirrubina total: 7,92 mg/dl, bilirrubina directa: 6,87 mg/dl, fosfatasa alcalina: 159 u/l, ácido úrico: 10,8 mg, proteínas totales 6,7 g/dl, albúmina 1,8 g/dl, globulina 4,9 g/dl, TTP 27 s, TP 15 s.

- Gasometría arterial: pH 7,16, PCO₂ 41,7 mmHg, PO₂ 96,8 mmHg, HCO₃ 14,7 mol/l, BE -13 mol/l, SO₂ 95 %, ácido láctico 1,1 mmol/l.

- Serología: Ag HBs: no reactivo, sífilis no reactiva, VIH no reactivo, anticuerpos Hepatitis C no reactivo.

- TAC de tórax mostró derrame pleural bilateral, broncograma aéreo izquierdo.

- Frotis de sangre periférica: anisocitosis de glóbulos rojos, glóbulos blancos aumentados, presencia de células inmaduras grandes con escasa relación núcleo citoplasma con 2 o 3 nucléolos y algunos nucléolos monocitoides en 90 %, plaquetas disminuidas.

En el medulograma se observó médula ósea hipercelular, monomorfa (Figuras 1 y 2), tres series ausentes. Se encontró infiltración por células inmaduras grandes con relación núcleo/citoplasma disminuidos y nucléolos (1 a 2). También, se observaron blastos de tipo mieloides 90 %, por lo que se diagnosticó médula ósea compatible con leucemia mieloides aguda infiltrada 90 %.

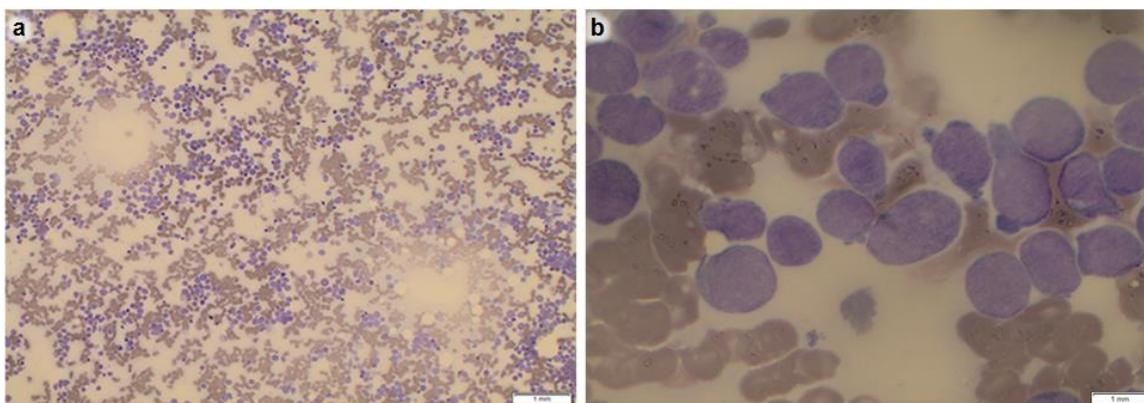


Figura 1. a) Frotis de médula ósea, Obj. 10x, Tinción de Wright. b) Biopsia de médula ósea.

Se observó tejido óseo fragmentado y diminuto con un solo espacio medular con artefacto de proceso, pero no fue valorable para diagnóstico.

Citogenética de médula ósea: se recibió muestra de médula ósea en tubo con heparina, que fue tomada y enviada desde el Hospital Oncológico Dr. Julio Villacreses Colmont. Se trabajó sobre cultivo de 48 (PHA-M) horas en la que se analizaron 20 metafases mediante Bandas GTG (Figura 2). A través de las técnicas de citogenética convencional no se reconocieron alteraciones numéricas ni estructurales sobre las metafases investigadas.

Citometría de flujo: en la muestra de aspirado medular se detectó infiltración por células dendríticas plasmocitoides aberrantes, la población patológica no expresó MPO, pero si HLADR muy fuerte y homogéneo, lo cual descartó la línea neutrófilo tipo promielocito. No expresó CD64 ni marcadores asociados a línea monocitoide (en cualquier estadio). La población patológica expresó además CD4,

CD36-/+ , CD117, CD7 y CD22, no así CD56 ni NG2, que suelen ser positivos en los típicos casos de leucemia dendrítica plasmocitoide⁷.

En la Figura 3 se observan los fenotipos inmunológicos de las células patológicas.

cyCD3-. CD45+, CyMPO-, cyCD79a-, CD34-, CD19-, CD7+, smCD3-, HLADR++ homogéneo, CD16-, CD13+, CD117+, CD11b-, CD10-. CD64-, CD14-, IREM 2-, CD36-/+ , CD105-, CD33++, CD71+dim, NuTdT-, CD56-, CD15-, NG2-, CD22+, CD203c-, CD123+, CD4+, CD61-, CD41-, CD25-, CD42b-, CD9-, CD26-, CD2-, CD38+.

De los resultados de las pruebas se pudo identificar fenotipo compatible con leucemia/linfoma blástico de célula dendrítica plasmocitoide.

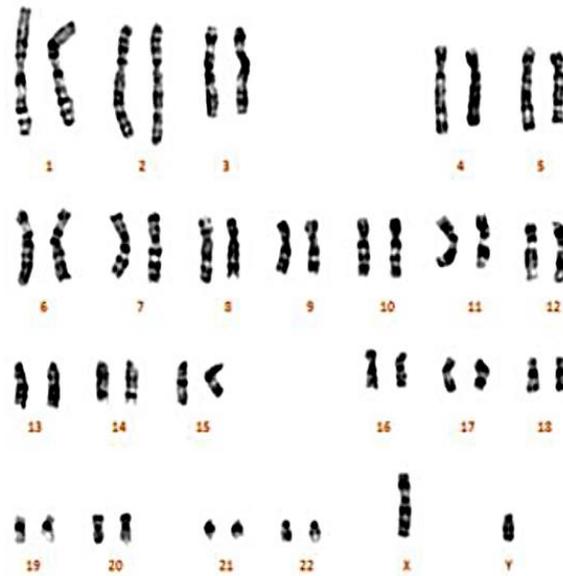


Figura 2. Cariotipo para la identificación de re-arreglos cromosómicos.

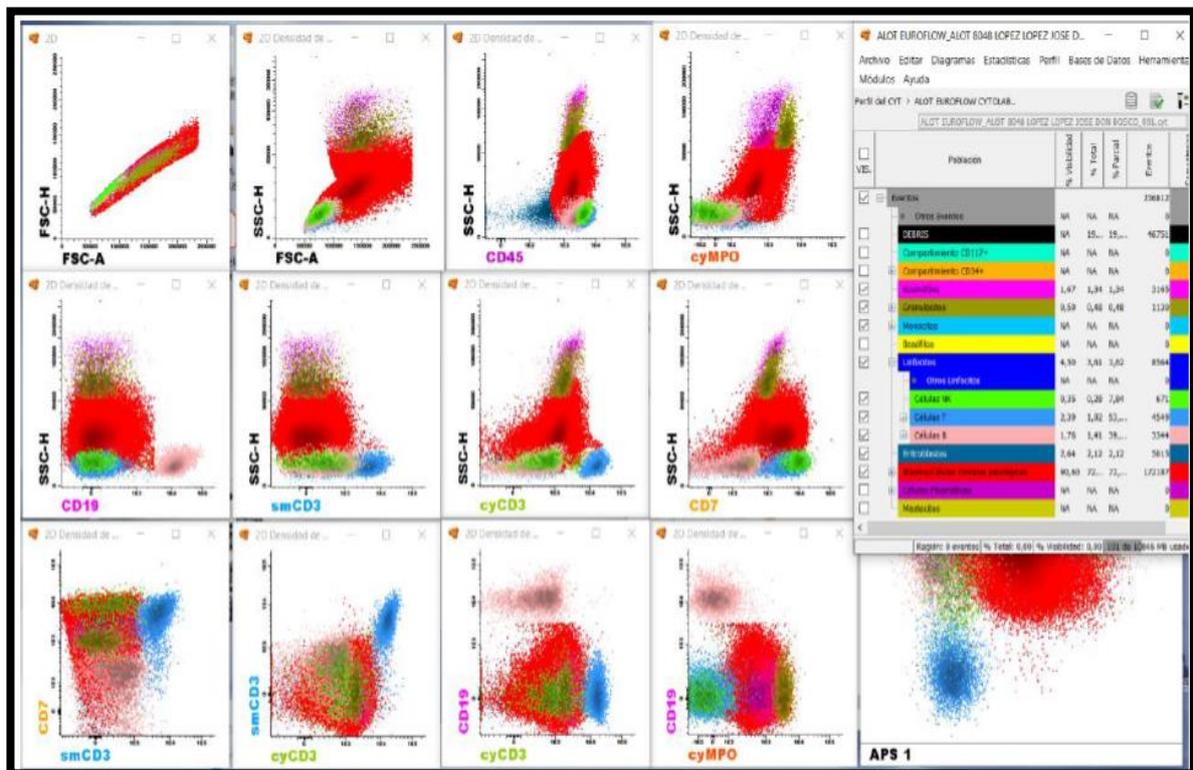


Figura 3. Marcadores inmunológicos por citometría de flujo.

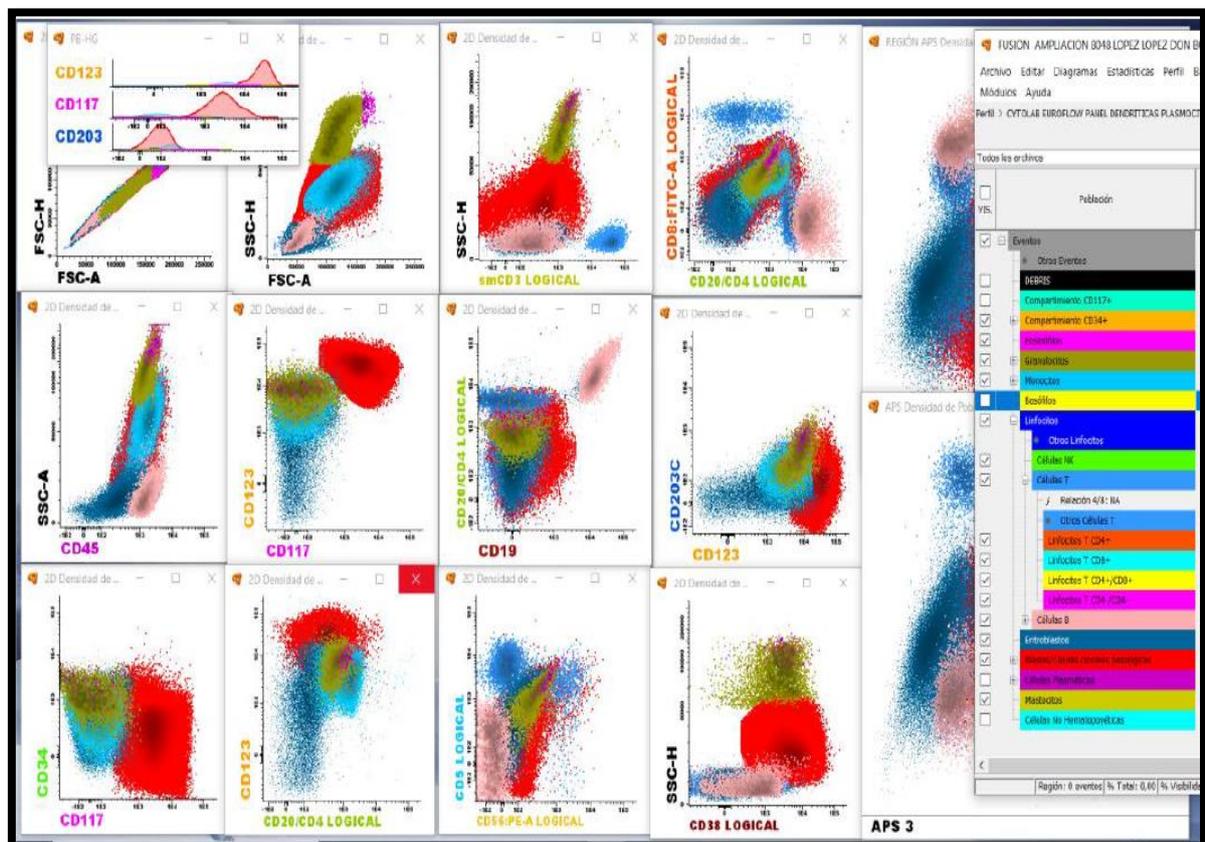
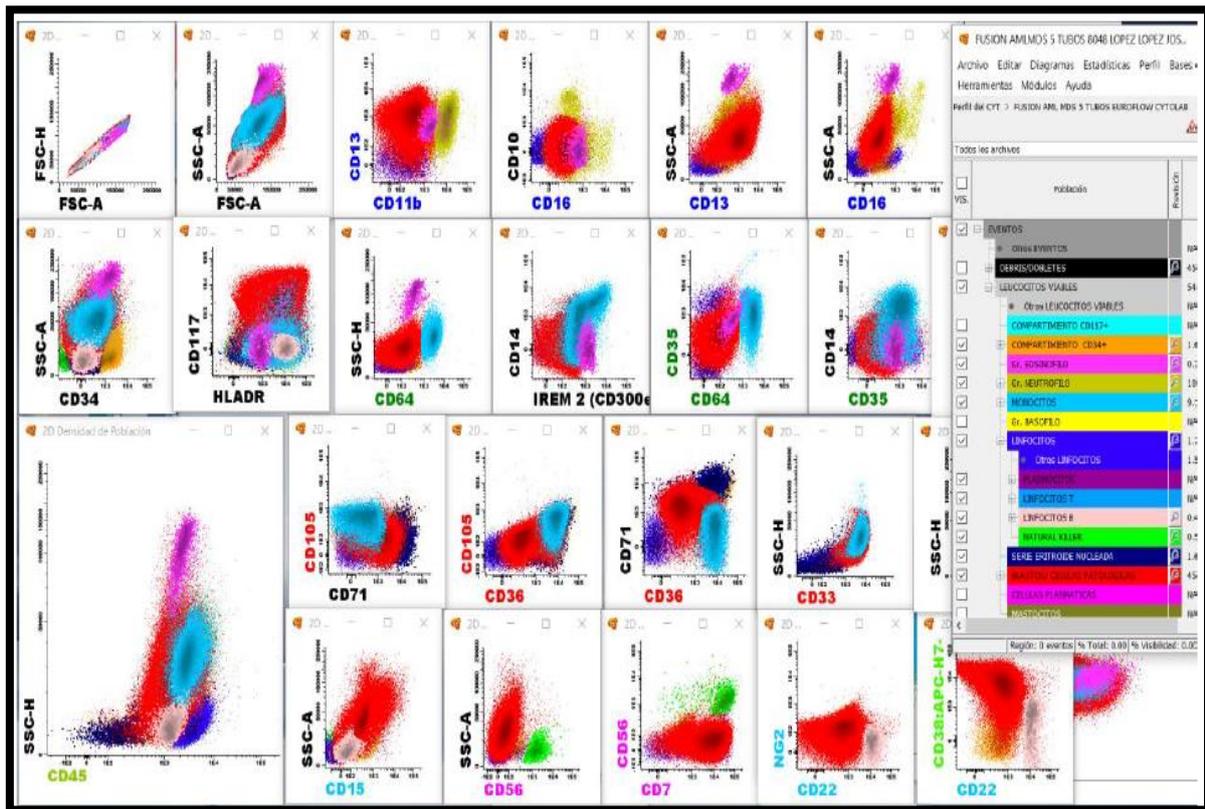


Figura 3 (Cont.). Marcadores inmunológicos por citometría de flujo.

Tratamiento

Se inició un régimen de quimioterapia esquema 7+3, basado en citarabina 338 mg + NaCl 0,9 % 500 cc en infusión intravenosa continua de 24 horas e Idarrubicina 20 mg + NaCl 0,9 % 250 ml pasar IV en 2 horas. Recibió terapia de sustitución renal por 5 sesiones. El paciente pasó a estado crítico pese a tratamiento oncohematológico; no se lograron los resultados esperados. Intercurre con mayor inestabilidad hemodinámica utilizando triple esquema de vasopresor en contexto de choque séptico de foco pulmonar. Sin embargo, en base a sus comorbilidades presentó fallo multiorgánico, tuvo paro cardíaco, se realizó reanimación cardiopulmonar avanzada de alta calidad, sin obtener retorno de la circulación espontánea, se declaró su fallecimiento.

Discusión

Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, la leucemia de células dendríticas o neoplasia plasmocitoide blástica de células dendríticas es una de las leucemias mieloides agudas, que en el 2016 se catalogó como una entidad independiente⁷⁻¹⁰.

Esta neoplasia se manifiesta principalmente con lesiones cutáneas de tamaño, forma y color variable, como nódulos, tumoraciones y placas, sobre todo en extremidades, tronco y cara. Puede haber afectación a órganos, linfadenopatías e infiltración a médula ósea⁸.

En el paciente de este estudio se caracterizó por la presencia de citopenias severas con marcada disminución de la inmunidad celular e inmunológica, lo que lo conllevó a desarrollar falla multiorgánica por sepsis.

El resultado final va a depender del tratamiento, la respuesta del organismo a ese tratamiento y de la etapa de la enfermedad en que se inicie. La quimioterapia intratecal está incluida en los protocolos terapéuticos utilizados para las leucemias linfoblásticas agudas.

Algunos autores recomiendan consolidar en primera remisión con trasplante alogénico de médula ósea, siempre que sean pacientes aptos para dicho tratamiento. En estos casos se han reportados tiempos de sobrevida mayores que los esperados al tratar solo con quimioterapia³. Por otra parte, en la actualidad no existe un esquema de quimioterapia que obtenga buenos resultados⁵⁻⁹.

Es necesario resaltar que es el primer caso descrito en el Hospital Oncológico Dr. Julio Villacreses Colmont, esto coincide con lo descrito en la literatura, pues son pocos los casos reportados de esta rara patología oncohematológica.

Conclusiones

Se concluyó que esta neoplasia oncohematológica es muy infrecuente y agresiva con pocas expectativas de vida y que los protocolos terapéuticos que mejoren la sobrevida son escasos.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

1. Bueno C, Almeida J, Lucio P, Marco J, García R, Pablos JM, Parreira A, Ramos F, Ruiz-Cabello F, Suarez-Vilela D, San Miguel JF, Orfao A. Incidence and characteristics of CD4 (+)/HLA DRhi dendritic cell malignancies. *Haematologica* [Internet]. 2004;89(1):58-69. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14754607/>
2. Ng A, Lade S, Rutherford T, McCormack C, Prince HM, Westerman DA. Primary cutaneous CD4+/CD56+ hematodermic neoplasm (blastic NK-cell lymphoma): a report of five cases.

- Haematologica [Internet]. 2006;91(1):143-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16434387/>
3. Pagano L, Valentini CG, Grammatico S, Pulsoni A. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: diagnostic criteria and therapeutical approaches. *Br J Haematol* [Internet]. 2016;174(2):188-202. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bjh.14146>
 4. Chaperot L, Bendriss N, Manches O, Gressin R, Maynadie M, Trimoreau F, Orfeuvre H, Corront B, Feuillard J, Sotto JJ, Bensa JC, Brière F, Plumas J, Jacob MC. Identification of a leukemic counterpart of the plasmacytoid dendritic cells. *Blood* [Internet]. 2001;97(10):3210-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.v97.10.3210>
 5. Feuillard J, Jacob M, Valensi F, Maynadie M, Gressin R, Chaperot L, Arnoulet C, Brignole-Baudouin F, Drénou B, Duchayne E, Falkenrodt A, Garand R, Homolle E, Husson B, Kuhlein E, Le Calvez G, Sainty D, Sotto M-F, Trimoreau F, Béné M-C. Clinical and biological features of CD4(+)/CD56(+) malignancies. *Blood* [Internet]. 2002;99(5):1556-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.v99.5.1556>
 6. McGowan-Jordan J, Simons A, Schmid M. ISCN: an international system for human cytogenomic nomenclature. 2016 ed. Ottawa, Ont: Cytogenetic and Genome Research; 2016. Disponible en: <https://www.karger.com/Book/Home/271658>
 7. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* [Internet]. 2016;127(20):2391-405. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>
 8. Herling M, Jones D. CD4+/CD56+ hematodermic tumor: the features of an evolving entity and its relationship to dendritic cells. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2007;127(5):687-700. Disponible en: <https://doi.org/10.1309/FY6PK436NBK0RYD4>
 9. Shiman M, Marchione R, Ricotti C, Romanelli P, Alonso-Llamazares J. CD4+/CD56+ Hematodermic neoplasm (Plasmacytoid dendritic cell tumor). *Dermatol Online J* [Internet]. 2008;14(11):5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19094843/>
 10. Facchetti F, Jones DM, Petrella T. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. En: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, eds. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition. IARC Press; Lyon: 2008. pp. 145-7. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Haematopoietic-And-Lymphoid-Tissues-2017>