

Caso 6. Varón joven con artralgias y lesiones cutáneas

N. González Carrasco, O. Pérez López, M. Manzanares Pérez, A. Rodríguez Fernández
Unidad de Gestión Clínica de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

► Motivo de consulta

Varón de 20 años que consulta por dolores articulares y fiebre.

► Historia clínica

El paciente refería dolor articular generalizado de 5 meses de evolución, refractario a tratamiento analgésico y que había progresado hasta impotencia funcional. A esto se había añadido fiebre de 38,5° en los días previos.

Como antecedente personal destacaba diagnóstico clínico y serológico (se había constatado IgM VEB+) de mononucleosis infecciosa hacía 2 meses.

En cuanto a los antecedentes familiares, señalar únicamente que su padre había fallecido por linfoma.

► Exploración física

Mostraba afectación del estado general. Se palpaban adenopatías laterocervicales, supraclaviculares e inguinales con diámetro aproximado de 1 cm. Presentaba lesiones maculopapulosas en cuero cabelludo y cara. Las articulaciones eran dolorosas a la movilización sin presencia de signos inflamatorios. En el abdomen se palpaba reborde hepático y esplenomegalia de 6 cm.

► Pruebas analíticas

• **Hemograma:** hemoglobina (Hb) de 65 g/L, volumen corpuscular medio (VCM) de 87 fL, Hb corpuscular media (HCM) de 30 pg, recuento de reticulocitos de $37,1 \times 10^9/L$ (IRC: 0,7%), leucocitos de $5,5 \times 10^9/L$, neutrófilos de $2,2 \times 10^9/L$, linfocitos de

$2,6 \times 10^9/L$, monocitos de $0,6 \times 10^9/L$, plaquetas de $36 \times 10^9/L$.

• **Extensión de sangre periférica:** blastos 10%, mielocitos 2%, metamielocitos 4%, bandas 15%, segmentados 24%, linfocitos 42%, monocitos 3%. Presencia de 8 eritroblastos $\times 100$ leucocitos. Los blastos eran medianos, con relación núcleo citoplasmática alta o muy alta, cromatina finamente condensada sin nucleolo, y citoplasma basófilo sin gránulos ni vacuolas (Figura 1).

• **Estudio de coagulación:** tiempo de protrombina (TP), tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA) y fibrinógeno normales.

• **Bioquímica:** LDH de 3.141 UI/L (135-225), GOT de 57 UI/L (10-37), GGT de 113 U/L (10-50), fosfatasa alcalina de 198 U/L (40-130), ferritina de 2.814 $\mu g/L$ (15-150), sideremia de 62 $\mu g/dL$ (65-175), transferrina de 137 mg/dL (215-365), PCR de 88 mg/L (0-5). Resto (incluidos la función renal y los iones) normal. Estudio de autoinmunidad negativo.

• **Microbiología:** HBsAg +, Anti-HBs IgG 129,5 mUI/mL, resto de la serología frente a virus de la hepatitis B (VHB) negativa. También fue negativa la serología frente al virus de la hepatitis C (VHC), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y citomegalovirus (CMV) (IgM e IgG). El patrón serológico frente al virus de Epstein-Barr (VEB) era similar al de 2 meses antes, es decir, positivo para IgM y negativo para IgG. El estudio microbiológico de fiebre de origen desconocido fue negativo, así como los hemocultivos al ingreso.

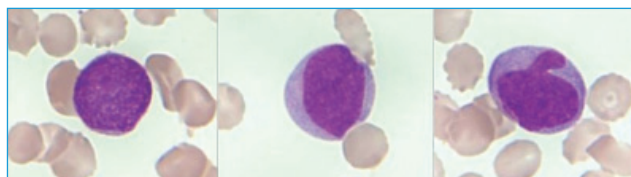


Figura 1. Sangre periférica (MGG $\times 1.000$). Blastos en sangre periférica.

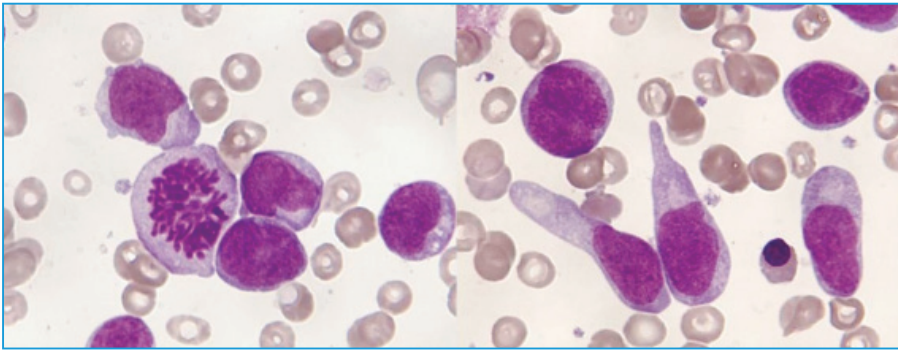


Figura 2. Aspirado de médula ósea (MGG $\times 1.000$). Células blásticas grandes (20-25 μm) y de aspecto monocitoide.

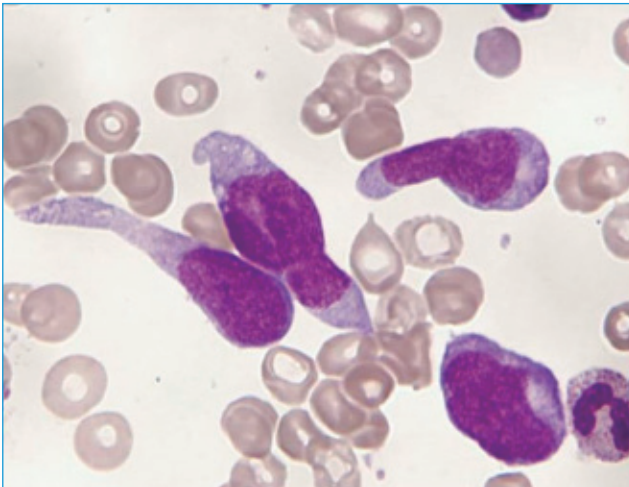


Figura 3. Aspirado de médula ósea (MGG $\times 1.000$). Blastos con prolongaciones citoplasmáticas a modo de pseudópodo, en ocasiones conteniendo el núcleo. La constricción del núcleo sugiere que la célula se encuentra en movimiento.

► Pruebas de imagen

- **Radiografía de tórax:** sin hallazgos significativos.
- **Ecografía de abdomen:** hepatoesplenomegalia homogénea. Bazo de 19 cm. Pequeña cantidad de líquido libre intraabdominal. Derrame pleural bilateral en pequeña cuantía.

► Estudio de médula ósea

- **Citología:** el aspirado de médula ósea mostraba una celularidad moderadamente aumentada y monomorfa, donde destacaba la infiltración por un 81,5% de blastos. El resto del mielograma estaba representado por serie roja en un 10%, serie granulocítica en un 4%, linfocitos 3,5%, plasmocitos 0,5% y monocitos

< 0,5%. La serie megacariocítica estaba muy disminuida.

Los blastos en médula ósea eran grandes (20-25 μm) y de aspecto monocitoide, con núcleo arriñonado de cromatina laxa a finamente punteada. Menos de la mitad presentaban 1 o 2 nucleolos poco prominentes. El citoplasma mostraba basofilia media difusa, raramente con pequeñas vacuolas, y sin gránulos (Figura 2). Destacaba la presencia frecuente en los

blastos de una prolongación citoplasmática a modo de pseudópodo, que en ocasiones incluía el núcleo (Figura 3).

A pequeño aumento se apreciaba la disposición de células blásticas formando nidos o pseudometástasis. Al observarlos a mayor aumento, estas células no se encontraban cohesionadas y adoptaban disposición radial, pareciendo emerger del interior de los nidos (Figura 4).

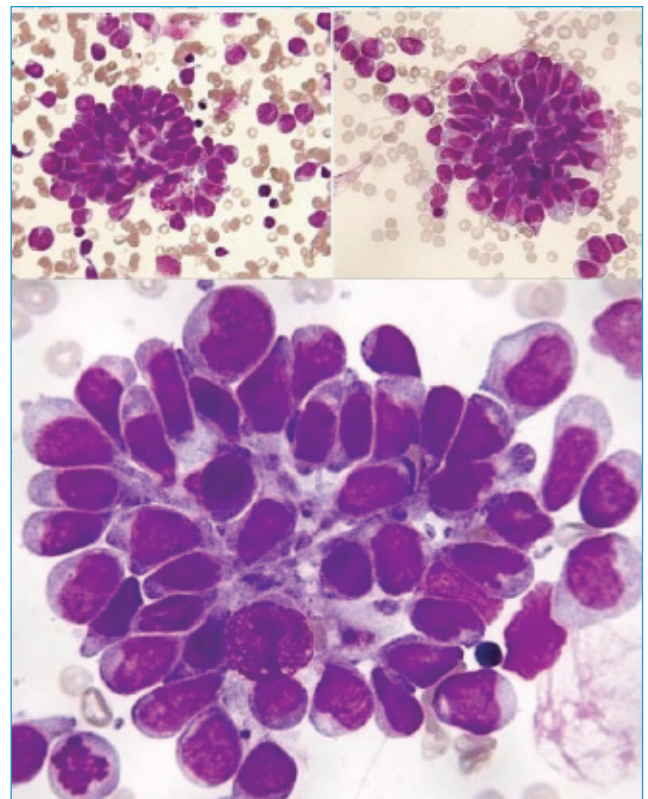


Figura 4. Aspirado de médula ósea (MGG). Imágenes superiores ($\times 250$): nidos o pseudometástasis de células blásticas; imagen inferior ($\times 630$): disposición radial de blastos en los nidos.

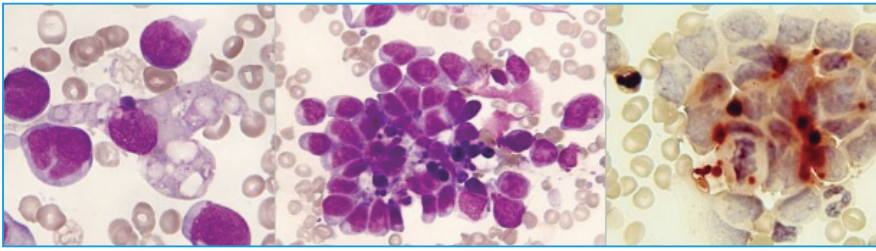


Figura 5. Aspirado de médula ósea. Imagen izquierda (MGG $\times 1.000$): macrófago activado; imagen central (MGG $\times 630$): nido de blastos, en cuyo interior se dispone un macrófago con detritus; imagen derecha (ANAE $\times 1.000$): macrófago con tinción positiva, situado en el centro de una pseudometástasis.

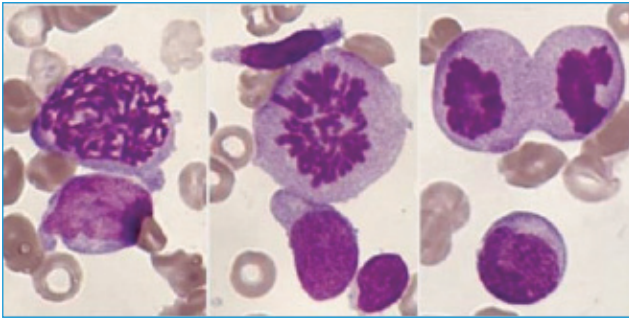


Figura 6. Aspirado de médula ósea (MGG $\times 1.000$). Mitosis en distintas fases.

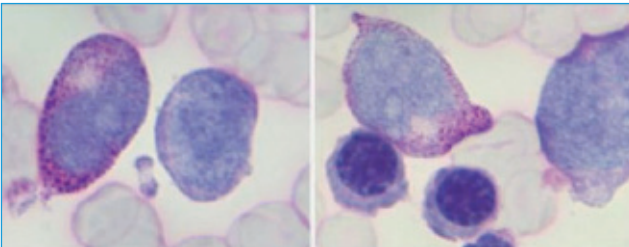


Figura 7. Aspirado de médula ósea (PAS $\times 1.000$). Blastos con positividad en gránulo fino, de distribución perinuclear o en pseudópodo.

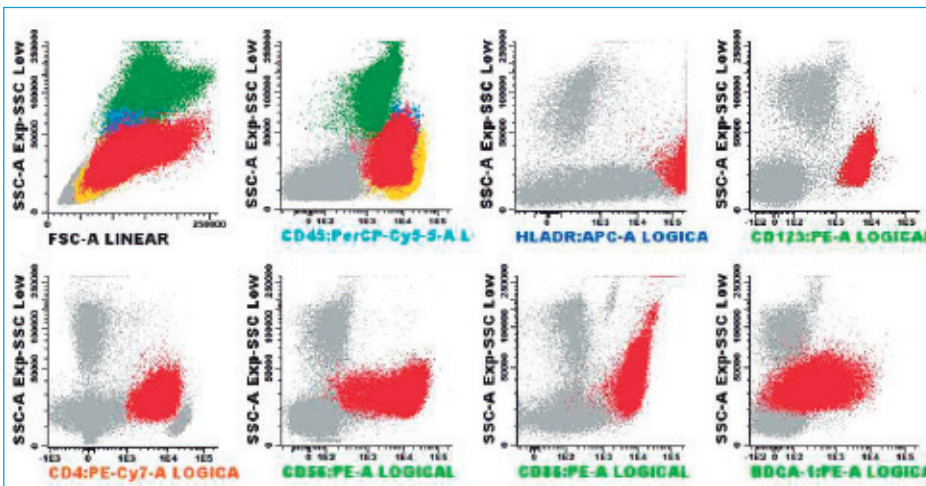


Figura 8. Citometría de flujo de médula ósea. Población de células dendríticas plasmocitoides (pintada en rojo) de fenotipo CD45+, HLA-DR++, CD123++, CD4+, CD56+, CD86+, BDCA1+.

Los macrófagos presentaban signos de activación, con fagocitosis de detritus, y a menudo se disponían en el interior de las pseudometástasis (Figura 5).

Eran frecuentes las imágenes de células en mitosis que traducían importante actividad proliferativa en médula ósea (Figura 6).

• **Citoquímica:** el estudio citoquímico mostró positividad para reacción de ácido peryódico de

Schiff (PAS) en el 16% de la población blástica, con patrón en gránulo fino, de distribución perinuclear o en pseudópodo (Figura 7). Las tinciones de negro Sudán B (NSB), mieloperoxidasa (MPO), cloro-acetato-esterasa (CAE) y alfa-naftil-acetato esterasa (ANAE) fueron negativas en los blastos.

• **Inmunofenotipo:** mediante citometría de flujo (CMF) se detectó infiltración medular por un 44,5% de células CD45+, línea negativa (cMPO-, CD64-, CD14-, CD19-, cCD79a-, CD10-, cCD3-), de fenotipo CD34-, CD117-, HLA-DR++, CD123++, CD4+, CD56+, CD33+d, CD86+, BDCA1+, BDCA2-, compatible con células dendríticas plasmocitoides (pDC) (Figura 8).

• **Citogenética:** el cariotipo de médula ósea fue 46,XY,t(12,18)(p13,q12)[5]/46,XY[15], es decir, se detectó una clona patológica de 46 cromosomas con una translocación recíproca y equilibrada entre los cromosomas 12(p13) y 18(q12), en 5 de las 20 metafases analizadas. La clona mayoritaria era normal (Figura 9).

La hibridación *in situ* fluorescente (FISH) confirmó la t(12,18)(p13,q12), para lo que se empleó la combinación de una sonda de pintado cromosómico del 18 y la sonda *locus* específica de la región 12p13.

• **Histología:** la biopsia de médula ósea era hiper celular con masiva infiltración difusa por una celularidad de aspecto blástico, de talla mediana, relación núcleo citoplasmática moderada-alta, con citoplasma eosinófilo no granular y núcleos ovalados o irregulares con pequeño nucleolo; se observaban abun-

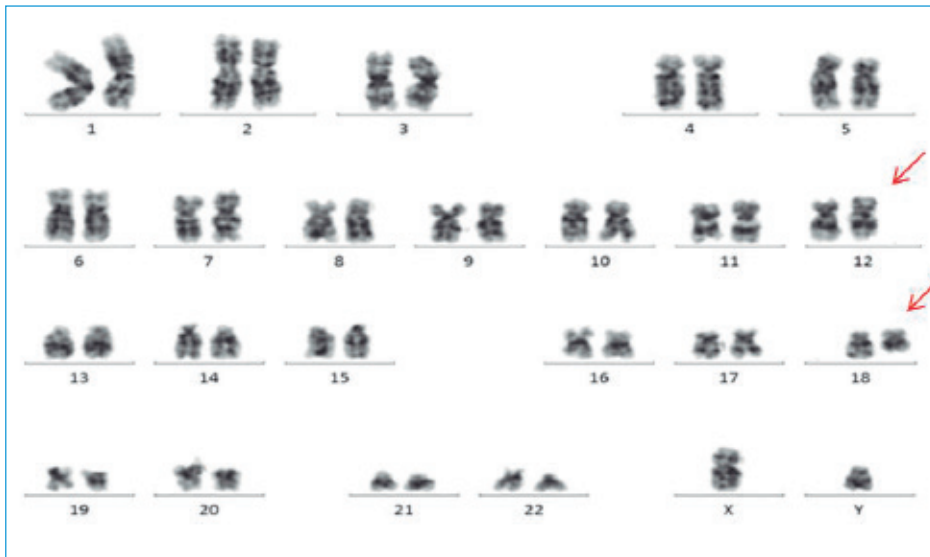


Figura 9. Cariotipo en médula ósea. Fórmula cromosómica: 46,XY,t(12,18)(p13,q12)[5]/46,XY[15].

– **KRAS*, c.436G>A, p.Ala146Thr.

➤ Otras pruebas complementarias

- **Biopsia cutánea:** se realizó biopsia de una de las lesiones en cuero cabelludo, apreciándose una infiltración blástica dérmica no epidermotropa por células de fenotipo CD4+/CD56+, sin expresión de CD68, CD34 ni lisozima (**Figura 11**).

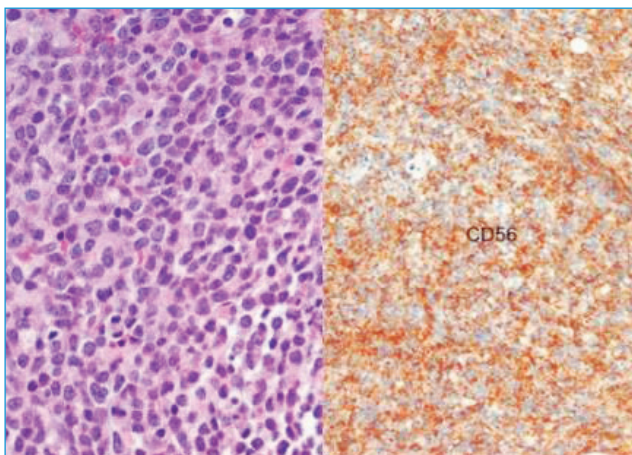


Figura 10. Biopsia de médula ósea. Imagen izquierda (HE x400): masiva infiltración por células de aspecto blástico; imagen derecha (IH x200): inmunotinción positiva para CD56 en la celularidad neoplásica.

dantes mitosis, así como una fibrosis reticulínica discreta. Escasa celularidad hematopoyética conservada.

Estudio inmunohistoquímico con ausencia de inmunotinción en la celularidad neoplásica para CD34, TdT, CD117, MPO, CD4, CD20, CD3, CD25, CD68 y granzima B. Inmunotinción positiva para CD56 (**Figura 10**) y negativa para LMP-1 (VEB). No se pudo realizar marcador inmunohistoquímico específico de pDC (CD123, TCL1, BDCA2, CD2AP, BCL11a).

- **Estudio de mutaciones mediante secuenciación masiva (NGS):** mediante panel *Oncomine Myeloid Research Assay*, que cubre 40 genes, se detectaron las siguientes mutaciones:

- **TP53*, c.743G>A, p.Arg248Glu.

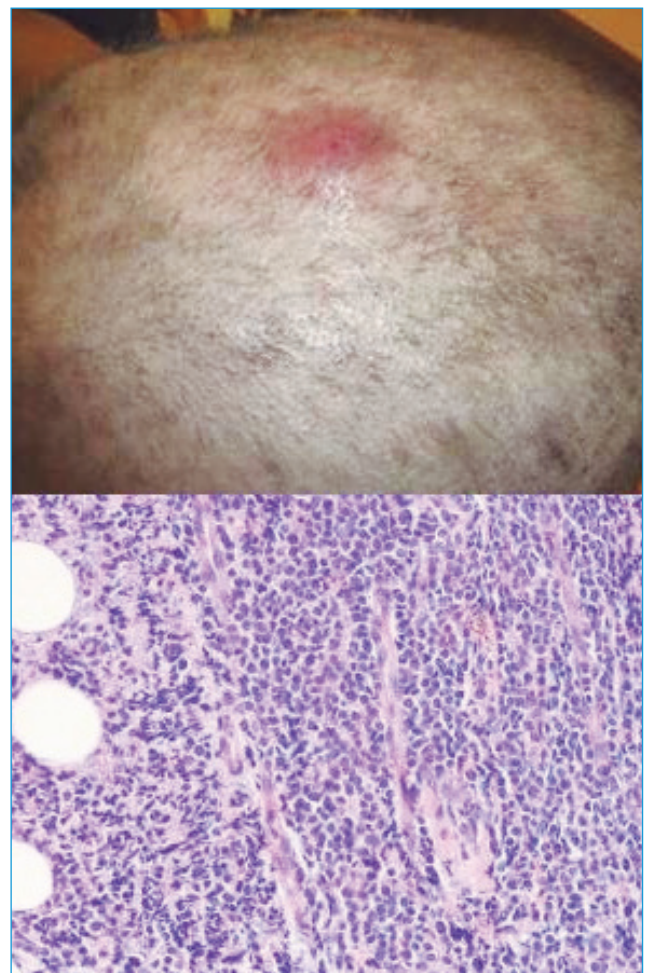


Figura 11. Imagen superior: lesión cutánea en cuero cabelludo; imagen inferior: biopsia cutánea (HE x200). Infiltración blástica dérmica no epidermotropa.

› Diagnóstico

Neoplasia de células dendríticas plasmocitoide blástica (BPDCN) con t(12,18)(p13;q12).

› Evolución

Recibió primera línea de tratamiento según esquema HyperCVAD, con enfermedad mínima residual (EMR) después del primer bloque de 0,02%. Tras el segundo bloque se evidenció progresión medular (23% de blastos en médula ósea) y extramedular (infiltración del sistema nervioso central –SNC– y la piel), por lo que pasó a segunda línea de tratamiento según esquema PETHEMA para leucemia aguda linfoblástica de alto riesgo (LAL-AR). Tras la tercera consolidación ingresa por neutropenia febril con datos de progresión (80% de blastos en sangre periférica), desarrollando fracaso renal agudo, alteraciones hidroelectrolíticas y coagulopatía. Fallece a los 5 meses del diagnóstico.

› Discusión

La BPDCN es una entidad descrita inicialmente en los años noventa bajo el término de leucemia de células NK CD4+ agranular. La nomenclatura ha evolucionado en los últimos 20 años, hasta que en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2008 queda englobada con el nombre actual dentro de las leucemias mieloides agudas (LMA)^(1,2). En la clasificación de la OMS de 2017 se considera una entidad aparte dentro de las neoplasias mieloides y leucemias agudas⁽³⁾.

La ausencia de criterios diagnósticos hasta 2008, así como los cambios en la nomenclatura, hacen difícil conocer con exactitud su incidencia, que se estima es del 0,44% de las neoplasias hematológicas y < 1% de las leucemias agudas⁽¹⁾. Es más frecuente en la sexta y la séptima décadas de la vida, pero existen casos descritos en todas las edades, incluso pediátricos. En cuanto al sexo, es más frecuente en varones en proporción 3:1^(4,5).

Esta neoplasia tiene su origen en precursores de pDC⁽¹⁾. Las pDC se originan y maduran en médula ósea, circulan en sangre (definidas por ser CD11c–, CD123+, CD303/BDCA2+) y se acumulan en ganglios linfáticos y mucosas^(2,6). Son las principales productoras de interferón I durante la respuesta inmune. Junto a ellas se han identificado 2 subpoblaciones de células dendríticas mieloides (CD1c+/BDCA1+ y CD141+/BDCA3+), con las que comparte origen en progenitores de células dendríticas y macrófagos, tomando posteriormente una vía de diferenciación distinta^(7,8).

La etiología es desconocida, sin evidencia de asociación con VEB⁽⁴⁾. Se han descrito casos en pacientes con historia previa de síndrome mielodisplásico (SMD) y otras neoplasias mieloides^(5,6), lo que refuerza el origen mielode de la clona neoplásica en la BPDCN.

La forma de presentación es a menudo indolente; sin embargo, adopta pronto un comportamiento agresivo con rápida diseminación⁽²⁾. La afectación de la piel es casi constante (> 90%) y se puede presentar como lesiones cutáneas, única o múltiples, de forma, tamaño y color variables, y normalmente no pruriginosas. La infiltración de médula ósea está presente en el 60-90% de los casos. Las adenopatías son también frecuentes (40%), así como la afectación de bazo e hígado. Otras localizaciones del tumor son tejidos blandos y pulmón. Se observa con frecuencia infiltración del SNC, tanto al diagnóstico como en la recaída^(4,5,9).

La valoración citológica solo permite establecer la sospecha diagnóstica en aquellos casos que cursan con los rasgos morfológicos más característicos de esta leucemia aguda y que son la presencia de blastos con citoplasma elongado, con vacuolas y sin gránulos⁽¹⁰⁾. En nuestro paciente la morfología orientó más hacia una LMA con características que sugerían línea monocítica; sin embargo, el estudio citoquímico no apoyaba esta sospecha, por negatividad de MPO, NSB y ANAE, y positividad para PAS.

El diagnóstico de BPDCN se basa en la confirmación del inmunofenotipo, ya sea por inmunohistoquímica o por citometría de flujo. Este inmunofenotipo específico precisa de: 1) positividad para CD4 y CD56; 2) positividad para marcadores restringidos a pDC, como son BDCA-2, CD123 y TCL-1; y 3) ausencia de marcadores de línea mielode, monocítica, B o T^(2,5). Sin embargo, pueden presentar perfiles fenotípicos atípicos, que incluyen negatividad para CD4 o CD56, o expresión aberrante de antígenos de línea mielode o linfoide, siendo los más comunes CD33 y CD7^(1,6).

En nuestro paciente el diagnóstico diferencial inicial obligó, en función de la disposición de las células en nidos o pseudorresetas, a valorar la posibilidad de que se tratase de una neoplasia no hematológica. Dentro de estas, el rabdiomiosarcoma, el neuroblastoma o el sar-

coma de Ewing pueden presentar una morfología similar, así como el subtipo papilar de un carcinoma epitelial. El análisis inmunofenotípico, gracias a la positividad de CD45, confirmó que se trataba de una neoplasia hematológica, que además era CD4+ y CD56+, y presentaba afectación cutánea. Las entidades a tener en cuenta llegado a este punto, aparte de BPDCN, serían linfoma de células T/NK extranodal (tipo nasal), linfoma T cutáneo y LMA CD33+ CD4+ CD56+. Las 2 primeras entidades se pueden descartar en función de la histología característica de cada una de ellas, que difiere con los hallazgos en la biopsia de piel de nuestro paciente. El linfoma T/NK se caracteriza por angiotropismo y áreas de necrosis, y en el linfoma T cutáneo existe un infiltrado por células linfoides de núcleo cerebriforme con epidermotropismo. Además, ambas presentan positividad para antígenos T⁽¹⁾. En cuanto a las LMA, estas pueden ser también positivas para CD123, pero la positividad es más débil que en BPDCN⁽¹⁰⁾ y además tienen marcadores de línea mieloide o monocítica, que en nuestro caso estaban ausentes. La positividad para marcadores específicos como BDCA-1 (*blood dendritic cell antigen-1*) fue definitiva para el diagnóstico y permite también descartar otra entidad a tener en cuenta como es la leucemia aguda indiferenciada⁽⁶⁾.

El estudio citogenético muestra un cariotipo anormal en el 66% de los casos de BPDCN. No dispone de alteraciones citogenéticas específicas⁽²⁾; no obstante, se han descrito 6 alteraciones cromosómicas recurrentes, entre las que está la que afecta a 12p, observada en nuestro paciente. Las 5 anomalías cromosómicas restantes implican a 5q, 13q, 6q, 15q y 9⁽¹¹⁾.

El perfil mutacional de esta entidad incluye principalmente mutaciones que aparecen en SMD y LMA, lo que apoya su origen mieloide^(6,11). La más frecuente es *TET2*. Entre estas mutaciones se encuentran *KRAS* y *TP53*⁽¹⁾, como ocurría en nuestro caso. También se ha identificado sobreexpresión de oncogenes⁽²⁾.

Se ha descrito cómo la t(12,18), presente en nuestro paciente, genera una sobreexpresión de *SETBP1*, un gen localizado en el brazo largo del cromosoma 18, que queda cerca del punto de ruptura. Esta sobreexpresión condiciona un aumento de la proteína SET y, por tanto, una inhibición aumentada sobre *PP2A* (supresor de tumores), lo que favorece la proliferación y expansión de células leucémicas^(12,13). En el caso presentado se pudo comprobar mediante PCR cómo la expresión de *SETBP1* era 60 veces superior a la normalidad.

No existe tratamiento estandarizado por la ausencia de estudios prospectivos y controlados debido a su baja incidencia. Se han empleado diferentes esquemas. La inducción con quimioterapia de tipo leucemia aguda linfoblástica (con profilaxis intratecal) parece ofrecer mejores resultados^(5,6). Suele existir una respuesta inicial a la quimioterapia, con remisiones completas que varían entre un 53 y un 89% según las series, pero con recaída sistemática⁽¹¹⁾. La supervivencia global oscila entre los 12 y los 16 meses. Solo el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en primera remisión completa parece mejorar la supervivencia global, especialmente en pacientes más jóvenes^(1,5).

► Para recordar

- El papel de la citología en el diagnóstico de esta entidad pasa por reconocer una leucemia aguda de hábito mieloide, similar a una leucemia monocítica, PAS+ y con frecuentes pseudópodos.
- El diagnóstico requiere la identificación del inmunofenotipo mediante citometría de flujo y/o inmunohistoquímica.
- Esta enfermedad no dispone de alteración citogenética ni marcador molecular específico.
- Es relevante el estudio de las lesiones cutáneas en pacientes con leucemia aguda, tal como ilustra nuestro caso.

► Bibliografía

1. Pagano L, Valentini CG, Grammatico S, Pulsoni A. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: diagnostic criteria and therapeutical approaches. *Br J Haematol*. 2016;174:188-202.
2. Laribi K, Denizon N, Besancon A, Farhi J, Lemaire P, Sandrini J, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasia: from origin of the cell to targeted therapies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22:1357-67.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz M, Lebeau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
4. Riaz W, Zhang L, Horna P, Sokol L. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: update on molecular biology, diagnosis and therapy. *Cancer Control*. 2014;21(4):279-89.
5. 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):239-46.

6. Fachetti F, Cigognetti M, Fisogni S, Rossi G, Lonardi S, Vermi W. Neoplasms derived from plasmacytoid dendritic cells. *Modern Pathology*. 2016;29:98-111.
7. Collin M, Bigley V. Human dendritic cell subsets: an update. *Immunology*. 2018;154:3-20.
8. Schrami BU, Reis e Sousa C. Defining dendritic cells. *Curr Opin Immunol*. 2015;32:13-20.
9. Julia F, Dalle S, Duru G, Balme B, Vergier B, Ortonne N, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm clinico-immunohistochemical correlations in a series of 91 patients. *Am J Surg Pathol*. 2014;38:673-80.
10. Shi Y, Wang E. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. A clinicopathologic review. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138:564-9.
11. Tzankov A, Hebeda K, Kremer M, Leguit R, Orazi A, Van der Walt J, et al. Plasmacytoid dendritic cell proliferations and neoplasms involving the bone marrow. *Ann Hematol*. 2017;96:765-77.
12. Cristóbal I, García-Orti L, Aranaz P, Calasanz MJ, Otero MD. t(12,18) (p13;q12). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. 2012;16(8):582-4.
13. Cristóbal I, Banco FJ, García-Orti L, Marcotegui N, Vicente C, Rifon J, et al. SETBP1 overexpression is a novel leukemogenic mechanism that predicts adverse outcome in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010;115(3):615-25.