

NEOPLASIA HEMATODERMICA CD4+ CD56+ EN LA INFANCIA

ERICA A. ROJAS BILBAO¹, ANA MARIA CHIRIFE¹, DARIO FLORIO¹, LILIANA B. GIMENEZ¹,
LINA MARINO¹, DIEGO A. ROSSO²

¹Departamento de Patología, Instituto de Oncología Angel H. Roffo; ²Departamento de Pediatría, Sección Oncohematología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires

Resumen La neoplasia hematodérmica CD4+ CD56+ con fenotipo de célula dendrítica plasmocitoide es una rara y agresiva neoplasia recientemente reconocida por la *WHO-EORTC classification*. Afecta adultos de edad media y ancianos, siendo muy pocos los casos descritos en niños. Presentamos el caso de una niña de 12 años con grave retraso mental, estigmas genéticos y múltiples lesiones cutáneas localizadas en miembros inferiores y superiores. Histológicamente se observó un infiltrado dérmico difuso de células pequeñas y medianas con expresión de CD4, CD56, CD43 y S100 así como de marcadores dendríticos plasmocitoides: CD 123 y BDCA-2 confirmados por citometría de flujo, sin compromiso de sangre periférica ni médula ósea. Cumpliendo dos semanas de tratamiento para leucemia linfoblástica aguda evolucionó con remisión clínica de las lesiones cutáneas.

Palabras clave: neoplasia hematodérmica, CD4, CD56, CD123, BDCA-2, célula dendrítica plasmocitoide, linfoma de células NK blástico

Abstract *Hematodermic CD4+ CD56+ neoplasm in childhood.* Hematodermic CD4+ CD56+ neoplasm with plasmacytoid dendritic cell phenotype is a rare and aggressive neoplasm recently recognized by the WHO-EORTC classification. It generally appears in elderly adults, exceptionally in childhood. We present a 12-year-old girl with severe mental retardation, genetic clinical features and multiple nodular cutaneous lesions on legs and arms. Histologically the nodules showed diffuse dermal infiltrate of medium and small cells and expression of CD4, CD56, CD43, S100 and plasmacytoid dendritic markers: CD123, BDCA-2 under flow cytometry study. Peripheral blood and bone marrow were not involved. Clinical remission of cutaneous lesions was observed after two weeks of acute lymphoblastic leukemia therapy.

Key words: hematodermic neoplasm. CD4, CD56, CD123, BDCA-2, plasmacytoid dendritic cell, blastic NK-cell lymphoma

La neoplasia hematodérmica CD4+ CD56+ con fenotipo de célula dendrítica plasmocitoide es una rara neoplasia recientemente reconocida por la *WHO-EORTC classification* que la incluye en los linfomas cutáneos CD 30 negativos¹. El primer caso fue publicado en el año 1994. También es llamado linfoma de células *natural killer* (NK) blástico^{2,3}, neoplasia hematodérmica agranular y linfoma de células NK monomórfico⁴. Afecta en general adultos de edad media y ancianos, siendo muy pocos los casos descritos en niños. Considerada de linaje incierto por la *WHO*¹, la apariencia blástica⁴ y el CD56+ sugirieron inicialmente que el origen era un precursor NK. Más recientemente diversos estudios postulan un origen en

la célula dendrítica plasmocitoide⁵. Generalmente compromete la piel como tumor, nódulo o placa solitario/a, pudiendo haber también múltiples lesiones cutáneas⁶. Los ganglios linfáticos, tejidos blandos y médula ósea, pueden estar comprometidos simultáneamente con la piel o más frecuentemente con posterioridad. El sistema nervioso central también se puede afectar y tiene alta incidencia de diseminación leucémica. El curso clínico es agresivo y el pronóstico malo (media de supervivencia de 14 meses). El 80% tienen remisión completa inicial, recayendo la mayoría dentro de los 2 años⁴. El compromiso cutáneo exclusivo y la niñez implicarían mejor pronóstico.

Histológicamente se caracteriza por infiltración dérmica densa de células de mediano tamaño, con fina condensación de la cromatina y escaso citoplasma semejando linfoblastos o mieloblastos, siendo las mitosis frecuentes. Inmunofenotípicamente se caracteriza por la expresión de CD4, CD56⁵ y CD43⁶ y marcadores dendríticos plasmocitoides: CD123⁷, TCL1⁸, CLA-10 y BDCA-2⁹. Los anticuerpos CD7, CD2, TdT, CD 34, CD68, HLA-DR y

Recibido: 23-I-2007

Aceptado: 19-XII-2007

Dirección postal: Dra. Erica Rojas Bilbao, Dublin 4272, 1431 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 580-2811

e-mail: drosso_2000@yahoo.com

CD 45 RO pueden ser positivos o negativos. El diagnóstico diferencial se debe realizar con linfoma T periférico, linfoma T NK, leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica.

Los objetivos de este trabajo son: presentar una neoplasia hematodérmica infrecuente en la infancia, destacar el valor de la inmunohistoquímica en el diagnóstico de certeza de esta entidad, y su diferenciación con otras neoplasias linfoides cutáneas T.



Fig. 1 A.- Lesión eritematosa nodular ulcerada ubicada en dorso del pie. B. Infiltración dérmica cutánea por células monomorfas de tamaño intermedio (HE 100X).

Caso clínico

Niña de 12 años con retraso mental grave y estigmas genéticos varios (alteración pigmentaria de la retina, hipertelorismo, estrabismo, implantación baja de las orejas, cuello corto, camptodactilia, pies en mecedora y obesidad) que presenta múltiples lesiones cutáneas en placa y tumorales de coloración eritemato violáceas, la mayor de 10 cm de diámetro ubicada en dorso de pie izquierdo (Fig. 1A). Las restantes eran nodulares de igual coloración, localizadas en miembros inferiores y superiores. Se tomaron biopsias del pie izquierdo. Se envió en fresco material para estudio por citometría de flujo y realizar técnicas de rutina. El material fue fijado en formol, incluido en parafina para ser estudiado con hematoxilina eosina y técnicas de inmunomarcación con biotina-estreptavidina y recuperación antigénica en microondas utilizando buffer de citrato. Se incubó con anticuerpos monoclonales específicos para vimentina, CD45, OPD4, CD4, CD45RO, CD20, CD2, CD7, CD8, CD43, CD56, CD57, CD10, CD3, TdT, CD30, Bcl-2, CD23, CD68, CD5, CD99, CD138, EBV, mieloperoxidasa, S-100, CD1a, Melan-A, HMB-45, desmina, citoqueratina, MAC-387, CD34, EMA, y Ki67. Todos los resultados fueron expresados en porcentajes e intensidad de marcación (débil +, moderada ++ e intensa +++) midiendo células tumorales positivas inmunomarcadas en 10 campos de gran aumento. Histológicamente se observó infiltración difusa dermohipodérmica por células indiferenciadas de tamaño intermedio, núcleos irregulares hiper cromáticos y escaso citoplasma; no se evidenció epidermotropismo (Fig. 1B). La inmunohistoquímica evidenció positividad en las células neoplásicas con vimentina (90%) CD45 (80%), CD45RO (50%), CD4 (70%) (Fig. 2A), OPD4 (50%), CD2 (50%), CD 5 (30%), CD 7 (20%), CD 8 (10%), CD56 (70%) (Fig. 2B), CD 43 (90%), S100 (90%), Bcl-2 (90%), TdT (10%) y Ki67 (70%). Los restantes marcadores: CD20, EBV, CD10, CD1a, CD23, CD3, CD30, CD57, CD34, EMA, CD68, CD99, CD138, Mieloperoxidasa, HMB-45, Melan-A, Desmina, citoqueratina y MAC-387 fueron negativos.

Los resultados de la citometría de flujo mostraron una población de células de mediano tamaño y complejidad interna que expresaba CD45 (++) , BDCA2 (+), BDCA4(++), CD4(+), HLA DR (+++), CD56 (+++), CD123 (+++), CD45RA (++), CD33 (+), TdT (-/+). No expresaron CD3, CD7, CD8, CD117, CD11c, CD64, CD14, CD34, CD13, Mieloperoxidasa. No se halló compromiso de médula ósea y el hemograma fue normal. Comenzó tratamiento de inducción con un protocolo

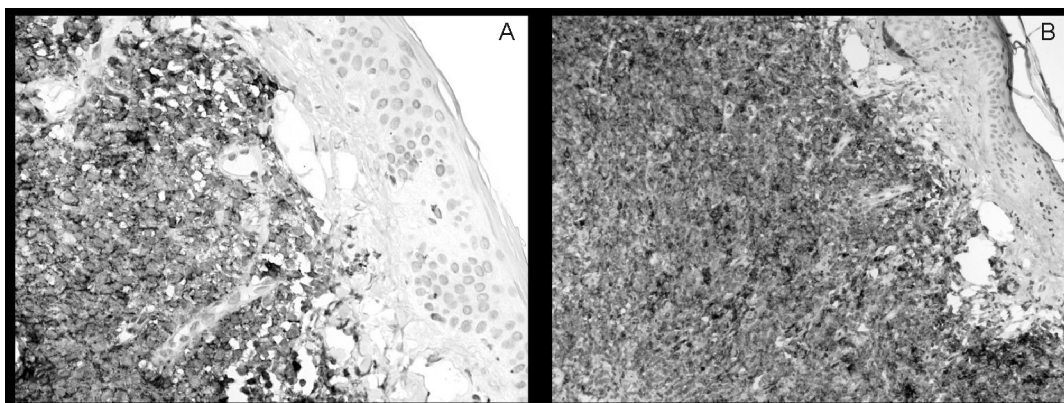


Fig. 2 A.- Inmunomarcación con CD4 (400X). B. Inmunomarcación con CD56 (250X). En ambas se observa marcación positiva y difusa en las células neoplásicas.

de leucemia linfoblástica aguda pediátrica (prednisona 60 mg/m² p.o. los días 1 al 29 y luego descenso paulatino, vincristina 1,5 mg/m² i.v. los días 8, 15, 22 y 29, daunoblastina 30 mg/m² i.v. los días 8, 15, 22 y 29, L-asparaginasa 5000 UI i.v. x 8 cada 3 días a partir del día 12. Cumplidos 20 días de tratamiento y debido a la buena tolerancia y a la excelente respuesta de las lesiones cutáneas, la paciente es dada de alta de internación y continúa el tratamiento en forma ambulatoria y por hospital de día. Hacia el día 24 del tratamiento sufre un vómito en su domicilio con posterior dificultad respiratoria, por lo que luego de ser asistida en un centro asistencial es derivada a nuestra institución con hipoxemia y bradicardia extrema. La paciente no responde a las maniobras de reanimación con las que se constata broncoaspiración y fallece.

Discusión

La neoplasia hematodérmica CD4+ CD56+ con fenotipo de célula dendrítica plasmocitoide representa el 0,7% de los linfomas cutáneos⁵, y debe ser tenida en cuenta en el diagnóstico diferencial de las neoplasias T cutáneas, la leucemia mieloide aguda y la leucemia linfoblástica con compromiso de piel. Es fundamental para su diagnóstico el uso de la inmunohistoquímica. La positividad con CD4, CD56, CD43, TCL-1 y CLA10 (estos dos últimos marcadores de células dendríticas)⁶ y de la citometría de flujo que identifica también marcadores dendríticos plasmocitoides CD123 y BDCA-2 confirman el diagnóstico⁷.

En nuestro caso, la ausencia de CD3 permitió excluir principalmente al linfoma T/NK tipo nasal, la variante cutánea agresiva epidermo-trópica citotóxica (entidad provisoria) del linfoma T periférico primario cutáneo, la variante cutánea $\gamma\delta$ (entidad provisoria) del linfoma T periférico primario cutáneo, la variante pleomórfica de células pequeñas y medianas, y la leucemia/linfoma T del adulto asociado a HTLV-1.

La ausencia de mieloperoxidasa permitió excluir infiltración mieloide cutánea. La negatividad de CD10 así como la falta de una marcación intensa y difusa para TdT permitió excluir la leucemia/linfoma linfoblástico.

Se postula que aquellas lesiones que expresan TdT, representan una sub-población de células dendríticas plasmocitoides más inmaduras.

Es destacable en nuestro caso la positividad de la proteína S-100 que no ha sido comunicada antes. La intensidad de esta proteína permitió considerar el origen dendrítico, luego de haberse descartado la infiltración melánica y mieloide cutánea. Esta expresión podría estar relacionada, al igual que las neoplasias dendríticas, a su origen en un precursor común plasmocitoide dendrítico. Las células dendríticas pueden ser reconocidas a través de distintos anticuerpos específicos (CD1a, Cd11 y S100). Las células dendríticas mieloides expresan CD11c, CD13 y CD33¹⁰. Las células dendríticas linfoides también llamadas dendríticas plasmocitoides¹¹ son CD11 negativas. Estas últimas serían el precursor común del cual se ori-

ginaría esta neoplasia. Se requieren estudios de mayor cantidad de casos para confirmar esta hipótesis.

El diagnóstico de esta entidad implica un mal pronóstico y la necesidad de un tratamiento agresivo, que incluye altas dosis de quimioterapia sistémica^{12,13}. Es destacable que durante el curso de la enfermedad no se observaron compromiso de sangre periférica ni médula ósea. La elección del tratamiento se basó en la mala evolución natural descrita de esta entidad y en la buena respuesta hallada con tratamiento de leucemia en niños con blastos de similar o idéntico inmunofenotipo, recientemente publicada¹². Las células tumorales en esta paciente mostraron una elevada fracción de crecimiento celular equivalente al 70%.

En conclusión, es fundamental la utilización de un panel inmunohistoquímico completo en el diagnóstico de una neoplasia hematodérmica y en la exclusión de enfermedades cutáneas similares. Los anticuerpos más útiles para el diagnóstico y su diferenciación con otras neoplasias T cutáneas fueron: la positividad con CD4, CD56 y la ausencia de CD3. La expresión de S100 hizo posible considerar el origen dendrítico de esta entidad. La citometría de flujo confirmó el origen plasmocitoide dendrítico por la expresión de anticuerpos específicos BDCA-2 y CD123.

Agradecimientos: Al Dr. Jorge Rossi del Hospital de pediatría Juan P. Garrahan por el aporte de la citometría de flujo. Al Sr. Ignacio Fonda por la edición de las fotografías.

Bibliografía

1. Willemze R, Jaffe E, Burg G, et al. WHO EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768-85.
2. Petrella T, Bagot M, Willemze R, et al. Blastic NK-cell lymphomas (agranular CD4+ CD56+ hematodermic neoplasms: a review). *Am J Clin Pathol* 2005; 123: 662-75.
3. Chang S, Choi H, Huh J, et al. A case of primary cutaneous CD56+, TdT+, CD4+, blastic NK-cell lymphoma in a 19-year-old woman. *Am J Dermatopathol* 2002; 24: 72-5.
4. Sander C, Jaffe E, Flaig J, et al. Blastic NK-cell lymphoma. In: World Health Organization Classification of tumours of skin. Le Bôit P, Burg G, Weedon D, Sarasin A, eds; Lyon, IARC Press 2005; p: 208-9.
5. Urošević M, Conrad C, Kamarashed J, et al. CD 4+ CD56+ hematodermic neoplasms bear a plasmacytoid dendritic cell phenotype. *Hum Pathol* 2005; 36: 1020-4.
6. Ng AP, Lade S, Rutherford T, et al. Primary cutaneous CD4+/CD56+ hematodermic neoplasm (blastic NK-cell lymphoma cases). *Haematologica* 2006; 91: 143-4.
7. Maeda T, Murata K, Fukushima T, et al. A novel plasmacytoid dendritic cell line, CEL-1, established from a patient with blastic natural killer cell lymphoma. *Int J Hematol* 2005; 81: 148-54.
8. Herling M, Teitell M, Shenn R, et al. TCL1 expression in plasmacytoid dendritic cells (DC2s) and the related CD4+ CD56+ blastic tumours of skin. *Blood* 2003; 101: 5007-9.

9. Jaye D, Geigerman C, Herling M, et al. Expression of the plasmacytoid dendritic cell marker BDCA-2 supports a spectrum of maturation among CD4+, CD56+ hema-todermic neoplasms. *Mod Pathol* 2006; 19: 1555-62.
10. Yang X, Wasserman P, Bhargava, et al. Challenge in Diagnosis of CD 56+ Lymphoproliferative Disorders. Two cases of CD56+, CD33+ Lymphoma/Leukemia. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 100-3.
11. Chan J, Jaffe S, Ralfkiaer E. Blastic NK-cell lymphoma. In: World Health Organization Classification of tumour of Haematopoietic and Lymphoid tissues. Jaffe E, Harris N, Stein H, Vardiman J, JARC Press: Lyon (eds) 2001; p 214-5.
12. Rossi J, Felice M, Bernasconi A, et al. Acute leukemia of dendritic cell lineage in childhood: Incidence, biological characteristics and outcome. *Leukemia and Lymphoma* 2006; 47: 715-27.
13. Hyakuna N, Toguchi S, Higa T, et al. Childhood blastic NK cell leukemia successfully treated with L-asparaginase and allogeneic bone marrow transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 631-634.

La ciencia es una disciplina, y las disciplinas son exigentes. Todas mantienen reglas de conducta y de autoexigencia. Todas consiguen solidez, respeto y aceptación mediante el trabajo honorable dentro de los límites y sabiendo cuando la trasgresión a otros dominios cuenta como hubris (orgullo arrogante) o locura. La ciencia, en tanto que disciplina, intenta comprender el estado objetivo de la naturaleza y explicar y coordinar estos datos en teorías generales. La ciencia nos enseña muchas cosas maravillosas e inquietantes, hechos que han de ser aquilatados cuando intentamos desarrollar normas de comportamiento y sopesar las grandes cuestiones de la moral y la estética. Pero la ciencia no puede dar respuesta por sí sola a esas preguntas ni puede dictar la política social. Los científicos tienen poder en virtud del respeto que impone la disciplina. Por ello podemos vernos sumamente tentados de emplear mal este poder al fomentar un prejuicio personal o un fin social: ¿por qué no proporcionar este impulso adicional extendiendo el paraguas de la ciencia sobre una preferencia personal en ética o en política? Pero no podemos, como no sea a costa de perder el mismo respeto que nos tentó en primer lugar.

Stephen Jay Gould

Ciencia versus religión. Un falso conflicto*. Barcelona: Colección Drakontos bolsillo, Crítica, 2007, p 163

*Traducción de Rocks of ages. Science and religion in the fullness of life