



Een zeldzaam geval van blastair plasmacytoïd dendritische cel neoplasma bij een 16-jarige patiënt

L. Gadeyne¹, J. Devos², M. Haspeslagh¹

Blastair plasmacytoïd dendritische cel neoplasma is een zeldzame, agressieve, hematologische kanker die meestal optreedt bij oudere mannen en zich typisch presenteert met huidletsels. Tijdige herkenning van deze ziekte is van het allergrootste belang, opdat de behandeling kan opgestart worden. Echter, door het initieel soms weinig zorgwekkend klinisch aspect en de beperkte kennis over deze ziekte bij zowel klinici als pathologen, kan het diagnostisch proces vertraging oplopen. Om deze ziekte en de recent ontwikkelde, doelgerichte therapieën in de aandacht te brengen, presenteren we een erg zeldzaam geval van blastoïde plasmacytoïde dendritische cel neoplasie in een jongen van 16 jaar oud.

CASUSBESCHRIJVING

Een 16-jarige jongen consulteerde omwille van een niet-genezende, blauw tot paarse, hematoomachtige, wat verharde zwelling ter hoogte van de mediale zijde van de linker dij (figuur 1). Dit letsel was sinds een zestal maanden aanwezig, zonder voorafgaand trauma, druk of frictie. Sinds 1 week voelde hij ook een zwelling in de linker liesstreek. De jongen was verder in goede algemene toestand en er was geen relevante ziektevoorgeschiedenis. Klinisch werd de differentiaaldiagnose gesteld tussen een lymfoom, sarcoom, Merkel-celcarcinoom en een granulomateuze ontstekingsreactie. Een huidbiopsie en echogelegeide punctiebiopsie van de inguinale klier werden afgenomen.

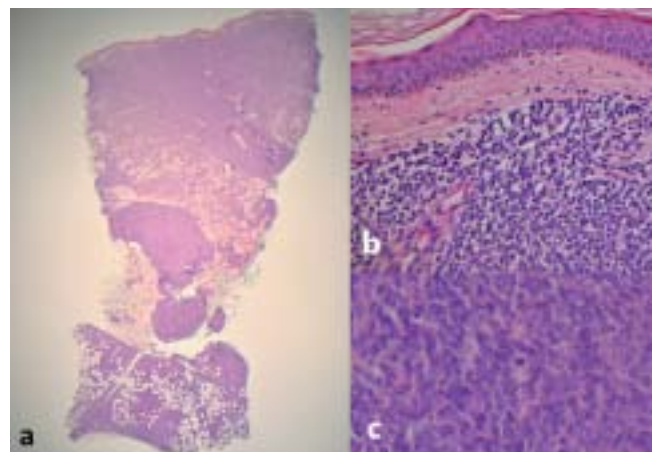
De huidbiopsie toonde aanwezigheid van een diffuus, celrijk infiltraat van monomorfe, middelgrote, blastische cellen met een hoge mitotische activiteit in de dermis, met uitbreiding naar het subcutaan vetweefsel (figuur 2). Deze atypische

celpopulatie toonde diffuse expressie van CD123, CD4 en CD56 (figuur 3). Myeloïde merkers (MPO, CD68, CD163) en andere lymfoïde merkers (CD3, CD20, PAX8) waren negatief. De diagnose van een blastair plasmacytoïd dendritische cel neoplasma (BPDCN) werd gesteld. Dezelfde tumor werd aangetroffen in de punctiebiopsie van de lieslymfeklier.

Een verdere diagnostische *staging* werd uitgevoerd door middel van een PET-CT, een bloedstaal voor perifere bloedanalyse en een beenmergbiopsie. De PET-CT toonde geen aanwijzingen voor systemische aantasting. De perifere bloedanalyse toonde evenmin bijzonderheden. Een normaal mannelijk karyotype werd vastgesteld bij cytogenetisch onderzoek van het beenmergbiopsie. Een systemische behandeling met intensieve chemotherapie, gevolgd door allogene stamceltransplantatie, werd voorgesteld aan de patiënt.



Afbeelding 1. Klinische presentatie van de patiënt: aanwezigheid van een solitaire, licht geïndureerde, blauw tot paarse plaque aan de mediale zijde van de linker dij.



Afbeelding 2. Histologisch aspect van de tumor (HE): aanwezigheid van een dichte, diffuus infiltraat van in de dermis en subcutis (a) met oppervlakkig een grenz zone (b). Het infiltraat bestaat uit middelgrote, blastische, mitotisch actieve cellen (c).

¹ Patholoog, Dermat, Gent

² Dermatoloog, Brasschaat

BESPREKING

Plasmacytoïde dendritische cellen behoren tot de groep van de myelomonocytair cellen en zijn in ons lichaam het talrijkst aanwezig in oppervlakkige lymfeklieren en de tonsillen. Deze cellen produceren grote hoeveelheden type-1 interferon als respons op virale infecties en hebben zo een belangrijke functie in het versterken van de aangeboren en adaptieve immuunrespons. Ook spelen ze ook een rol in de ontwikkeling van immuuntolerantie en bepaalde auto-immuunziekten, zoals systemische lupus erythematosus. [1]

Daarnaast kunnen plasmacytoïde dendritische cellen zeldzaam maligne transformeren. BPDCN, voorheen ook wel *agranulair CD4⁺, CD56⁺ hematodermisch neoplasma* [2], *blastisch NK cel leukemie/lymfoom* [3] en *agranulaire CD4⁺ NK cel leukemie* [4] genoemd, is een agressieve, hematologische kanker die ontstaat uit immature, CD4⁺, CD56⁺ voorlopercellen van de plasmacytoïde dendritische cel. [5] Daarnaast bestaat ook een mature tegenhanger van BPDCN, die voorkomt in associatie met myeloïde neoplasieën, en waarbij de onderliggende myeloïde neoplasie de prognose van de patiënt bepaalt. [5]

BPDCN komt vaker voor bij mannen dan bij vrouwen en presenteert zich meestal in het zesde of zevende decennium. Volwassen patiënten tonen steeds een vrij snelle ziekteprogressie met slechte prognose. [6] In sporadische gevallen kan de ziekte ook bij kinderen optreden en de prognose is in dat geval duidelijk beter [7]. Initieel kan BPDCN zich hoofdzakelijk op twee verschillende manieren manifesteren. In 70-90% van de gevallen is er aanvankelijk een schijnbaar indolent verloop met ontstaan van traag evoluerende huidletsels, daarna echter snel gevolgd door tumoruitbreiding naar de lymfeklieren en het beenmerg. De overige 10-30% van de patiënten presenteert zich van in het begin met een acute leukemie met systemische symptomen en soms ook multipele, nodulaire huidletsels. [6]

Huidletsels zijn het dominante symptoom van de ziekte en bij ongeveer de helft van de patiënten zijn ze initieel zelfs het enige symptoom. [6] Klinisch onderzoek toont meestal multipele gegeneraliseerde of gelokaliseerde, wat geïndureerde maculae, plaques of nodules, met afmetingen tussen enkele millimeters en enkele centimeters. Minder frequent gaat het om een solitair huidletsel. [8] De letsels kunnen een vrij onschuldig, hematoomachtig aspect vertonen en zijn soms reeds maanden aanwezig alvorens de patiënt een dokter raadpleegt. [6]



Afbeelding 3. Immunohistochemisch profiel van de tumor: diffuus sterke aankleuring voor CD4 (a), diffuus zwakke aankleuring voor CD56 (b) en diffuus sterke aankleuring voor CD123 (c) in de neoplastische cellen.

Daarnaast kunnen gelokaliseerde of uitgebreide lymfadenopathieën en soms hepato- en splenomegalie bij de initiële presentatie opgemerkt worden. Bij verder onderzoek worden meestal bloedafwijkingen en aantasting van het beenmerg vastgesteld. In de acute, leukemische variant vindt men een toegenomen aantal witte bloedcellen en circulerende blasten in het perifere bloed, en een massieve beenmerginfiltratie. [6] Bij 15-20% van de patiënten, is BPDCN geassocieerd met een chronische myelomonocytair of acute myeloïde leukemie. Deze frequente associatie wordt vermoedelijk veroorzaakt doordat beide entiteiten kunnen ontstaan uit dezelfde voorlopercel. [9]

Histologisch wordt BPDCN in de huid gekenmerkt door de aanwezigheid van een diffuus tot nodulair, monomorf, niet-epidermotroop infiltraat van middelgrote, blastoïde cellen in de dermis, met vaak uitbreiding naar het subcutaan vetweefsel. Een periadnexiële of perivasculaire distributie van het infiltraat en/of een pleiomorf celtype kunnen ook aangetroffen worden, maar zijn minder frequent. [8] De diagnose berust hoofdzakelijk op het aantonen van het typisch immunohistochemisch profiel, namelijk co-expressie van CD4, CD56 en specifieke markers voor plasmacytoïde dendritische celorigine (zoals CD123, TCL1 en CD303), en de afwezigheid van expressie van andere specifieke lymfocytair en myelomonocytair markers. [8] De gecombineerde CD4- en CD56-positiviteit kan diagnostisch erg verwarrend zijn. In het verleden werd door dit expressieprofiel lange tijd gedacht dat BPDCN een vorm van natural killer (NK) cel lymfoom was. Histologisch dient dan ook de differentiaaldiagnose gesteld te worden met andere immature en mature, CD4⁺ en/of CD56⁺ hematologische maligniteiten, in het bijzonder extra-nodaal NK/T cel lymfoom, myeloïd sarcoom/acute myeloïde leukemie, T cel lymfoblastische leukemie/lymfoom en bepaalde mature T-cel lymfomen en leukemie. [8] Genetisch onderzoek van BPDCN levert frequent complexe genomische aberraties op. [6]

Een snelle ziekteprogressie met toenemende beenmergaantasting en ontwikkeling van cytopenie is kenmerkend voor BPDCN. Patiënten werden tot voor kort standaard behandeld met chemotherapie, gevolgd door stamceltransplantatie. Na frequente initiële complete remissie na intensieve chemotherapie treedt echter in de meeste gevallen snel recidief op en ondanks deze behandelingen schommelde de gemiddelde overleving tussen 10 en 16,5 maanden. [6] De komst van nieuwe, doelgerichte therapieën, bracht een spectaculaire prognoseverbetering met zich mee. Tagraxofusp is een recombinant proteïne dat uit enerzijds het diphtheria toxine en anderzijds humaan interleukine-3 (IL-3) is opgebouwd. Dit medicament wordt intraveneus toegediend en werkt als een cytotoxine dat selectief bindt op de IL-3 receptor CD123, die tot expressie wordt gebracht in BPDCN. [10] Behandeling met tagraxofusp, al dan niet gevolgd door stamceltransplantatie, leidde in een klinische studie met 47 patiënten tot een 1- en 2-jaarsoverleving van respectievelijk 59% en 52%. [10] Op basis van deze studie werd tagraxofusp als eerste doelgerichte therapie voor de behandeling van BPDCN goedgekeurd door de FDA. [11] In Europa is deze behandeling echter helaas nog niet

verkrijgbaar en wordt dus ook niet vergoed. Daarnaast zijn ook andere, veelbelovende studies gaande, die het effect onderzoeken van onder meer de Bcl-2-inhibitor venetoclax, hypomethylerende agentia en anti-CD123 CAR T cel therapieën. [12]

CONCLUSIE

BPDCN is een erg zeldzame hematologische ziekte met klassiek een infauste prognose. Aangezien de ziekte zich vaak initieel presenteert met huidletsels, kan de dermatoloog een belang-

rijke rol spelen in het diagnostisch proces. Klinische waakzaamheid en een huidbiopsie zijn in deze gevallen noodzakelijk voor het stellen van de juiste diagnose en een tijdige start van de behandeling. Naast behandeling met chemotherapie gevolgd door een stamceltransplantatie, is nu ook recent tagraxofusp beschikbaar. Het gebruik van deze doelgerichte therapie gaat gepaard met een duidelijke verbetering van de prognose.

SAMENVATTING

Blastic plasmacytoid dendritische cel neoplasma is een zeer zeldzame hematologische ziekte die vooral voorkomt bij oudere mannen en zich initieel meestal presenteert met huidletsels. Het aanvankelijk vaak indolent gedrag en soms onschuldig, hematoomachtig aspect van de huidletsels, staat in scherp contrast met de typische, snelle systemische uitbreiding en kan een tijdige diagnose en behandeling in het gedrang brengen. Door de opkomst van nieuwe doelgerichte therapieën is de prognose van deze ziekte spectaculair verbeterd. Wij presenteren een interessante casus van een 16-jarige jongen met een solitair, geïndureerd, hematoomachtig letsel op het been, dat reeds enkele maanden aanwezig was alvorens de patiënt de dermatoloog consulteerde.

TREFWOORDEN

blastair plasmacytoid dendritische cel neoplasma – CD123-inhibitoren

SUMMARY

Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm is a very rare hematologic malignancy that typically occurs in elderly males and most often primarily presents with skin lesions that can have an indolent behaviour and sometimes quite innocent, bruise-like aspect. This contrasts sharply with the rapid systemic involvement that is typically described in this disease, and can impair a timely diagnosis and start of therapy. The use of new targeted therapies recently has led to a spectacular improvement of the prognosis. We present an interesting case of a 16-year old boy with a solitary, indurated, bruise-like lesion on the leg that had been present for several months before the patient consulted the dermatologist.

KEYWORDS

blastic plasmacytoid dendritic cel neoplasm

LITERATUUR

1. Swiecki M, Colonna M. Unraveling the functions of plasmacytoid dendritic cells during viral infections, autoimmunity, and tolerance. *Immunol Rev* 2010;234:142-62.
2. Petrella T, Dalac S, Maynadié M, et al. CD4+ CD56+ cutaneous neoplasms: a distinct hematological entity? *Am J Surg Pathol*. 1999;23:137-46.
3. DiGiuseppe JA, Louie DC, Williams JE, et al. Blastic natural killer cell leukemia/lymphoma: a clinicopathologic study. *Am J Surg Pathol*. 1997;21:1223-30.
4. Brody JP, Allen S, Schulman P et al. Acute agranular CD4-positive natural killer cell leukemia. *Comprehensive clinicopathologic studies including virologic and in vitro culture with inducing agents*. *Cancer*. 1995;75:2474-83.
5. Facchetti F, Cigognetti M, Fisogni S, Rossi G, Lonardi S, Vermi W. Neoplasms derived from plasmacytoid dendritic cells. *Mod Pathol*. 2016;29:98-111.
6. Jaffe ES, Harris NL, Vardiman J, Arber DA, Campo E. *Hematopathology*, 2e ed. Elsevier Health Sciences, 2016.
7. Jegalian AG, Buxbaum NP, Facchetti F et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm in children: diagnostic features and clinical implications. *Haematologica*. 2010;95:1873-9.
8. Cota C, Vale E, Viana I et al. Cutaneous manifestations of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm—morphologic and phenotypic variability in a series of 33 patients. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:75-87.
9. Brunetti L, Di Battista V, Venanzi A, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm and chronic myelomonocytic leukemia: a shared clonal origin. *Leukemia* 2017;31:1238-40.
10. Pemmaraju N, Lane AA, Sweet KL, et al. Tagraxofusp in blastic plasmacytoid dendritic-cell neoplasm. *N Engl J Med*. 2019;380:1628-37.
11. Jen E, Gao X, Li L, et al. FDA approval summary: tagraxofusp-erzs for treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Clin Cancer Res*. 2020;26:532-6.
12. Sapienza MR, Pileri A, Derenzini E, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: state of the art and prospects. *Cancers (Basel)* 2019; 11:595.

CORRESPONDENTIEADRES

Laura Gadeyne

E-mail: gadeynelaura@gmail.com