

Nádor z blastických plazmocytoïdních dendritických buněk

MUDr. Michala Kučerová¹, MUDr. Tomáš Kohoutek²

¹Koží ambulance, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem

²Hematologická ambulance, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem

Nádor z blastických plazmocytoïdních dendritických buněk je tumorem ještě malignějším než maligní melanom, s úmrtností do 1 roku od stanovení diagnózy. Ačkoliv se jedná o nádor spadající do hematologického oboru, koží lékař může být prvním specialistou, ke kterému pacient přijde k vyšetření. Charakteristické pro toto onemocnění jsou primární koží léze, které mohou být po relativně dlouhou dobu jediným postiženým orgánem.

Klíčová slova: nádor z blastických plazmocytoïdních dendritických buněk, hematologická malignita, koží manifestace.

Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm

Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm is even more deadly tumor compared to malignant melanoma with a very low 1 year survival rate. Even though this neoplasm belongs into hematologic malignancies first doctor who would see a patient could be dermatologist because of skin lesions.

Key words: blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm, hematologic malignancy, skin presentation.

Kazuistika

Naše kazuistika popisuje případ muže narozeného v roce 1951, který se na začátku října roku 2019 dostavil ke svému ošetřujícímu praktickému lékaři pro náhlý vznik nebolestivých tuhých nodulů diseminovaně na těle. Následně nebyl odeslán v první volbě ani k hematologovi ani ke kožnímu lékaři, ale k provedení probatorní excize cestou chirurgické ambulance. Tímto krokem byl diagnostický proces značně prodloužen. Pacient byl kromě arteriální hypertenze a esenciálního třesu bez jiných interních diagnóz. Z kožního pohledu byl léčen od 20 let pro psoriasis vulgaris s projevy chronických plaků v predilekci – lokty a kolena, léčeno kombinovanou lokální léčbou s efektem. V chirurgické ambulanci, kde nebyl navržený diagnostický postup proveden, byla pacientovi vydána žádanka ke kožnímu vyšetření pro zhoršení ložisek lupénky.

Pacient se dostavil do naší koží ambulance. Zde byly projevy lupénky zhodnoceny jako stacionární stav a pozornost byla zaměřena na primární problém, a to na tuhé noduly na těle. První vyšetření v naší koží ambulanci proběhlo na konci října 2019. Pacient udával nejprve vytvoření nodulu na levém rameni, později na pravém prsu, na temeni hlavy a na stehně vpravo. Na prvním místě byl zvažován metastatický proces neurčité etiologie, pacient tázán na doprovázející symptomy, nicméně negoval krvácivé projevy, bolesti břicha, kašel s expektorací. Subjektivně popisoval pouze občasný vjem píchnutí v místě projevů, jinak bez potíží.

Kožní eflorescence uniformního vzhledu byly popsány na levém rameni, na pravém prsu laterálně, na temeni hlavy, na čele a na stehně vpravo. Projevy byly stejných popisných charakteristik, a to výrazně tuhých li-

vidních elevovaných podkožních nodulů, kdy na temeni hlavy popsány dva projevy v těsné blízkosti o velikosti 2 × 2 × 1,5 cm (obr. 1), na rameni o velikosti 4 × 4 × 1 cm (obr. 2), na prsu 3 × 2 × 0,5 cm (obr. 3), na stehnu 3 × 2 × 0,5 cm (obr. 4), bez hmatné lymfadenopatie v axilách, v inguinách, na krku.

Následujícího dne byl pacientovi proveden RTG srdce a plic, dále objednáno sonografické vyšetření břicha. Na sonografickém vyšetření břicha popsána pouze steatóza jater a mírná hepatomegalie. Jinak přiměřený nález na UZ břicha. Na rentgenovém snímku plic byl zastřený levý zevní úhel bránice, zvažován malý fluidothorax či pleurální adheze. Plicní parenchym bez zjevných ložiskových či infiltrativních změn.

Cestou chirurgické ambulance zajištěno provedení probatorní excize a vzorek odeslán k histologickému vyšetření. V žádance uve-

Obr. 1. Rameno



Obr. 2. Prso



Obr. 3. Stehno



deny na prvním místě metastázy solidního tumoru v diferenciální diagnostice, dále lymfomatozní infiltrace. Byla provedena totální kožní excize nodulu na levém rameni o velikostech 1,3 × 0,8 × 0,6 cm. V histologickém obraze popsán lymfoplazmocytární infiltrát ve škáře ložiskově splývající. Infiltrát vykazoval pozitivitu s BCL2, fokálně CD3 negativní CD20, CKAE1/3. K vyloučení lymfoproliferativní léze byl následně materiál odeslán do Fakultní nemocnice v Motole, kde diagnostikován nádor z blastických plazmocytoidních dendritických buněk. Bylo doplněno celotělové CT vyšetření. S nálezem výrazné infiltrace stěny oropharyngu vpravo axiálně a mnohočetné zvětšené krční uzliny oboustranně. V hrudní dutině zastíženy zmnožené a zvětšené nadklíčkové a mediastinální uzliny bilaterálně. Plíce byly bez ložiskových změn. Hilové a axilární uzliny nezvětšeny. Dále popsána zvětšená slezina homogenní struktury. Játra, žlučník, žlučové cesty i pankreas beze změn. Zvětšené uzliny v hilu jater a lehce zmnožené uzliny při radixu mesenteria, jinak v dutině břišní a pánvi bez zvětšených uzlin.

Pacient byl na základě potvrzení diagnózy předán do péče hematologické ambulance naší nemocnice, kde bylo ve spolupráci s hematologickou klinikou ve Fakultní nemocnici Královské Vinohrady rozhodnuto o paliativní terapii našeho pacienta. Nejprve zahájena prefáze kortikoidy Prednison 100 mg/d na 5 dní, dále 8 × R-CHOEP (Rituximab, Cyklofosamid, Doxorubicin, Vincristin, Etoposid, Prednison). Již v 1. cyklu se objevily nežádoucí komplikace a cytotoxické účinky léčby. Imunokompromitovaný pacient byl hospitalizován pro febrilní neutropenie, bronchopneumonii vlevo s i.v. ATB terapií a podporou G-CSF. 2. cyklus již v redukci a opět s nutností podpory růstových faktorů G-CSF, erymas a trombokoncentrátů. Od 3. cyklu s další redukcí a preventivní podpory G-CSF se opět objevily komplikace, a to nyní krvácivé (krvácení z hemoroidů) z důvodů trombopenie. Ve 4. cyklu se objevily komplikace neutropenie a těžká anémie a trombocytopenie s nutností substituce. Komplikací 5. cyklu byl rozvoj přední ischemické neuropatie zkrakového nervu vlevo, dif. dg. temp. arteritis málo pravděpodobná. Vzhledem k těžkým cytopeniím během terapie byl nález konzultován

s pracovištěm FNKV, doporučeno pokračovat v zavedené terapii. Provedeno bylo celkem 8 cyklů, během nichž bylo vhodnější redukce dávek než odkládání a přerušování terapie.

Před zahájením 6. cyklu došlo ke zhoršení stavu a pacient byl v těžkém stavu (somnolence, dušnost, tachypnoe, tachyfibrilace síní na EKG) hospitalizován na infekčním JIP oddělení pro dušnost a kašel. Vyloučena infekce covid-19. Vstupně byla provedena rozvaha a vzhledem k infaustní prognóze bylo rozhodnuto o nerozšiřování péče o umělou plicní ventilaci a resuscitaci. Zahájena empirická terapie infekce kombinací ceftriaxonu a amikacinu. Tachyfibrilace síní byla léčena farmakologicky, přechodně byl navozen sinusový rytmus. Stav pacienta se po úvodní stabilizaci postupně horšil, progredovala slabost a respirační selhání, vědomí se přechodně obnovilo, rozvinula se slepota, anémie a trombocytopenie. Na symptomatické terapii došlo k zástavě oběhu a pacient zemřel.

Diskuze

Nádor z blastických plazmocytoidních dendritických buněk, dále již pod zkratkou BPDCN, je extrémně vzácnou hematologickou malignitou. Incidence onemocnění není známa (předpoklad 0,44 % ze všech hematologických malignit) (1).

První zmínka v literatuře pochází z roku 1994, kdy bylo onemocnění popsáno jako kožní lymfom s izolovanou pozitivitou CD4 a CD56. V roce 1995 Brody et al. upravili nomenklaturu jako agranulární CD4+ NK (natural killer) leukemii. Další změny se název dočkal v roce 2002 (Petrela et al.) – agranulární CD4+ CD56+ hematodermické neoplazma. V roce 2008 dle WHO klasifikováno jako akutní myeloidní leukemie (AML) – nádor z blastických plazmocytoidních dendritických buněk. Poslední revize WHO klasifikace z roku 2016 nepřinesla žádné změny v názvu či diagnostických kritériích BPDCN (1).

Mediánem věku je 6.–7. decénium (1, 2). Přibližně jen 5 % případů bylo popsáno u dětí mladších 10 let. Incidence je 2–3krát vyšší u mužského pohlaví. Nebyly zjištěny žádné environmentální nebo hereditární faktory ovlivňující vznik onemocnění. 10–20 % nemocných má známou předchozí anamnézu malignity. Sekundární BPDCN byly popsá-

ny v návaznosti na předchozí chemoterapii ($\pm$ radioterapii) pro solitární tumory (karcinom prostaty, prsu), hematologické malignity (1).

Kožní postižení při stanovení diagnózy bývá ve více jak 85 % a po relativně dlouhou dobu může zůstat jediným postiženým orgánem (1). Rozsah, četnost (solitární či diseminované) a charakter kožních lézí bývá značně variabilní: nodulace (77 %), vzhled podlitin (12 %), smíšený obraz makuly a noduly (14 %) (1). Ložiska bývají tmavě lividní až černé barvy (1, 2). Až 80 % pacientů má však současně i postižení dalších orgánů, převážně kostní dřeně (> 50 %) s rozvojem cytopenií, dále postižení lymfatických uzlin (> 50 %), sleziny a jater (11–20 %). Méně často bývá postižení nosohltanu, tonzily, svalů nebo CNS (4–9 % při stanovení diagnózy, 17–33 % při progresi/relapsu onemocnění). Diagnostika BPDCN je značně problematická. Byly popsány i případy vstupně bez kožního postižení, manifestující se pod obrazem akutní leukemie s imunofenotypem blastických plazmocytoidních dendritických buněk (1).

Diagnostika spočívá v průkazu charakteristického imunofenotypu nádorových buněk (ko-exprese znaků CD4 a CD56) ve vyšetřovaném materiálu (1, 2). Variabilní vyjádření dalších markerů specifických pro dendritické buňky – CD123, CD43, BDCA-2/CD303, TCL1 a současná negativita liniově specifických znaků pro B a T lymfocytární, myeloidní, monocytární linii a NK buňky (1, 2, 3). Mezi variabilně vyjádřené znaky patří CD5, CD7, CD33 a TdT (1, 2).

Složitost diagnostiky onemocnění BPDCN podtrhuje to, že v literatuře byly popsány i případy BPDCN s negativitou znaků CD4 nebo CD56 a současně popsány i jiné hematologické malignity s pozitivitou obou uvedených markerů (extranodální CD56+ NK/T lymfom, kožní T lymfom, nediferencovaná AML, obtížně klasifikovatelná akutní leukemie).

Vysoká specifická při pozitivitě znaků CD4, CD56, CD123, TCL1 a CD303 (1).

Morfologicky se jedná o monomorfní buňky připomínající lymfoblasty nebo myeloblasty. Kožní léze vykazují masivní blastickou infiltraci zasahující dermis až do podkožního tuku, epidermis a kožní adnexa nebývají postižena (1).

U pacientů s nádorem z blastických plazmocytoidních dendritických buněk bylo nalezeno široké spektrum genetických abnormalit. Zatím nebyly určeny žádné specifické cytogenetické změny typické pro toto onemocnění. Jejich stanovení by v budoucnu mohlo sloužit jak k prognostické stratifikaci rizikových pacientů, tak i jako terapeutické cíle pro nové léky (1). Časté jsou komplexní změny karyotypu (1, 2). Bialelická ztráta lokusu 9p21.3 je asociovaná se signifikantně kratším celkovým přežitím (1).

Prognóza je vzhledem k obtížné diagnostice, značně heterogennímu rozsahu postižení (kožní léze $\pm$ infiltrace kostní dřeně a extra-medulárních orgánů) a širokému spektru používaných léčebných přístupů nepříznivá. Medián celkového přežití je 9–15 měsíců. Vyšší věk a nedosažení kompletní remise po léčbě jsou považovány za nepříznivé prognostické faktory. Lepší výsledky léčby byly zaznamenány v souboru dětských nemocných. Izolovaná kožní manifestace byla v některých studiích u dospělých spojena s příznivější prognózou (1).

Zásadní pro prognózu onemocnění je i výběr léčebné strategie, kterou zmíníme pro úplnost našeho článku pouze okrajově. Mezi možnosti terapie patří intenzivní léčebný protokol pro akutní lymfoblastovou leukemii (ALL) následovaný alogenní transplatací krvetvorných buněk, dále nonintenzivní chemoterapie, tak jako v našem případě, či jen lokální terapie (ozáření a chirurgická excize u pacientů s limitovaným kožním postižením vedla jen ke krátkodobé remisi – medián 5,5 m

Obr. 4. Temeno hlavy



do relapsu). V neposlední řadě máme k dispozici i novou cílenou léčbu přípravkem firemního názvu Elzonris. Elzonris obsahuje léčivou cytostatickou látku tagraxofusp. Tagraxofusp je vyroben ze dvou proteinů z různých zdrojů. Jeden z proteinů dokáže zabíjet rakovinné buňky. Tento protein se do rakovinné buňky dostává pomocí druhého proteinu. Přípravek je používán na vyšších hematologických pracovištích, a tedy naši hematologové nemají praktické zkušenosti.

Závěr

Cílem této kazuistiky je seznámit kožní lékaře s touto raritní hematologickou malignitou, pro kterou je typický výskyt primárního kožního postižení a kde rychlé stanovení diagnózy a časně zahájení intenzivní léčby je zcela zásadní pro další osud pacienta. Na příkladu našeho pacienta bych se dále zastavila nad otázkou mezioborové spolupráce, která, jak dokumentuje náš případ, nezafungovala zcela optimálním způsobem. V dnešní době moderních komunikací považuji za velmi snadné telefonicky zkontrolovat pacienta s daným specialistou.

LITERATURA

1. Čerňan M, Szotkowski T, Rusíňáková Z, et al. Nádor z blastických plazmocytoidních dendritických buněk: kazuistika a přehled literatury. *Transfúze Hematol. Dnes* 2017; 23(3): 134–144.

2. Klabusay M, Pevná M, Kisořová J, et al. Vzácná diagnóza: CD4+56+ leukémie z dendritických buněk typu DC2. *Čas. Lék. čes.* 2008; 147: 511–515.

3. Pemmaraju N, Konopleva M. Treating Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm. *The Hematologist* 2018; 15(5).