

Uw diagnose?

drs. I.S. Tilma¹, drs. H. Shirango², dr. C. Siemes³, drs. P.A.F. Geerts³, dr. ir. J.B. de Kok⁴

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2019;16:197-9)

CASUS

Een 75-jarige vrouw werd gezien op de polikliniek Longgeneeskunde vanwege oncologische controle bij een grootcellig neuro-endocrien carcinoom van de long (in 2014 gediagnosticeerd), waarvoor zij chemo- en radiotherapie heeft gehad. Daarnaast werd in 2016 chronische myelomonocytaire leukemie (CMML-2, met 16% blasten en promonocyten in het beenmerg) vastgesteld. De Itzykson-score was laag/intermediair (op basis van leeftijd en trombopenie, aanwezigheid van de *ASXL1*-mutatie is niet bepaald). Op dat moment ontbrak een behandelindicatie, waarop een expectatief beleid is ingezet door de internist-hematoloog. De longarts ziet een vrouw met forse gegeneraliseerde huidafwijkingen (zie *Figuur 1*). Ze wordt opgenomen. De dermatoloog en de internist worden geconsulteerd.

De dermatoloog beschrijft een gegeneraliseerde livide 'rash', met (pseudo)urticarieel aspect, dat geheel wegdrukbaar is. Dit zou kunnen passen bij morbus Sweet, leukemia cutis

of een (para)neoplastisch syndroom anderszins. Er wordt een tweetal ponsbipten genomen. De patholoog beschrijft hierin een diffuus gelegen populatie van middelgrote cellen met duidelijke nucleoli. De tumorcellen zijn sterk positief voor CD4, CD56, CD68, S100 en BCL-2 (zie *Figuur 2*). CD117 en BCL-6 vertonen zwakke aankleuring.

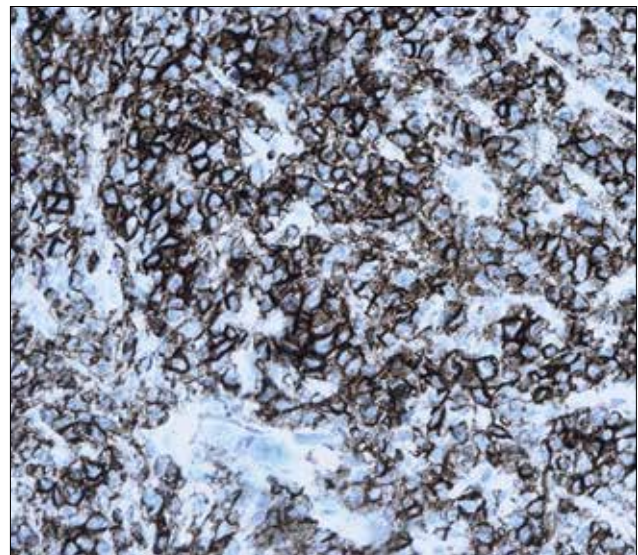
In de Ki-67 is sprake van een zeer hoge proliferatiefraction (meer dan 90%). T- en B- en pankeratine celmarkers zijn afwezig op de tumorcellen.

In het bloed wordt morfologisch een toename van blasten en promonocyten gezien (tezamen 30%), duidend op progressie van de CMML-2 naar AML. De immuunfenotypering toont een homogene, onrijpe monocyttaire populatie met expressie van CD117⁺, CD13⁺, CD36⁺, CD56⁺ en HLA-DR. MPO, CD34 en CD14 komen niet tot expressie.

WAT IS UW (DIFFERENTIAAL)DIAGNOSE ALS VERKLARING VOOR DIT HUIDBEELD?



FIGUUR 1. Huidafwijkingen.



FIGUUR 2. Histologisch beeld, positiviteit marker CD56.

¹aio interne geneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde, ²klinisch patholoog, afdeling Pathologie, ³internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, ⁴laboratoriumspecialist klinische chemie, afdeling Klinische Chemie, Deventer Ziekenhuis.

Correspondentie graag richten aan dhr. dr. ir. J.B. de Kok, laboratoriumspecialist klinische chemie, afdeling Klinische Chemie, Deventer ziekenhuis, Nico Bolkesteinlaan 75, 7416 SE Deventer, tel.: 0570 53 50 32, e-mailadres: j.dekok@dz.nl

ONTVANGEN 1 NOVEMBER 2018, GEACCEPTTEERD 10 DECEMBER 2018.

ANTWOORD

De pathologen vonden het beeld (na 'double reading') het meest passend bij een gedissimieerde vorm van blastair plasmacytoïd dendritische-cel-neoplasma (BPDCN), vanwege de combinatie van de CMML, het huidbeeld met de zeer hoge proliferatiefraction, het immuunhistochemisch ontbreken van cellijn-specifieke markers en co-expressie van CD4 en CD56. Immuunfenotypering van de blastaire cellen in het bloed liet een myeloïde origine zien, met CD13-expressie als cellijn-definiërende marker en CD117 als additionele myeloïde marker. Tijdens het multidisciplinair overleg ontstond discussie over de diagnose BPDCN versus myeloïde leukemia cutis. Besloten werd de huidbiopten te laten reviseren door zowel het VUmc als het LUMC.

Bij revisie van de huidcoupes door het VUmc bleek de marker CD123 positief. Het morfologisch en immuunhistochemisch beeld was mogelijk passend bij een cutane lokalisatie van BPDCN, mits de kliniek ook passend zou zijn. Wel moest een cutane lokalisatie van AML worden uitgesloten. Door het LUMC (het landelijk en internationaal expertisecentrum op het gebied van cutane lymfomen) werd BPDCN echter

uitgesloten op basis van sterke expressie van lysosym: het betrof een cutane lokalisatie van AML.

BPDCN is een zeldzame en klinisch agressieve tumor, die ontstaat uit voorlopers van plasmacytoïde dendritische cellen of plasmacytoïde monocyten. In 10-20% van de gevallen is er een associatie met een myeloïde maligniteit, meestal met CMML, maar ook met MDS of AML. Er bestaat veel overlap tussen de klinische presentatie en immuunhistochemische kenmerken van BPDCN en een cutane lokalisatie van AML.¹⁻³ Zo bleken bij herevaluatie van 173 patiënten met een myeloïde aandoening en huidafwijkingen er vier patiënten met diagnose AML (2%) te worden gereclassificeerd als BPDCN (zie Tabel 1).⁴ Van belang voor de reclassificatie was de sterke homogene expressie van de plasmacytoïde dendritische cellijnmarkers CD123 en CD303. Deze markers zijn echter niet in elk pathologisch laboratorium beschikbaar. Zowel de marker CD123 als CD303 kunnen niet worden bepaald in het Deventer Ziekenhuis. Ook zijn de mogelijkheden voor bepaling van de marker CD303 niet voorhanden in het VUmc en het LUMC.

Bij BPDCN lijkt inductietherapie met een op ALL/lymfoom

TABEL 1. Immuunhistochemische markers voor blastair plasmacytoïd dendritische-cel-neoplasma (BPDCN).

		BPDCN	AML/LC/MS
Gedeelde markers	CD4	80%-100%	10%-20%
	CD56	90%-100%	5%-50%
	CD123	85%-100%	15%-45%
	TCL1	80%-100%	5%-20%
Unieke markers	CD2AP		MPO
	CD303/BDCA-2		Lysozyme
			CD34
			CD14
			CD11c
			CD163

Aanwezigheid gedeelde markers met percentage per ziektebeeld en unieke markers per ziektebeeld.

AML=acute myeloïde leukemie, LC=leukemia cutis, MS=myeloïde sarcoom, CD=differentiatiecluster ('cluster of differentiation'), TCL1=T-celleukemie 1, CD2AP=CD2-geassocieerd eiwit ('associated protein'), BDCA-2=bloed-dendritisch-cel-antigeen-2, MPO=myeloperoxidase.

gericht behandelingschema het meest effectief, kijkend naar de uitkomsten complete remissie en overleving. Dit suggereert dat de neoplastische cellen initieel gevoelig zijn voor chemotherapie gericht op lymfoblasten, zoals steroiden en vincristine. Recidieven komen echter vaak voor (bij 50-90%) met een mediane algehele overleving van ongeveer 1 jaar. Dit snelle recidiefrisico suggereert, in combinatie met de myeloïde afkomst van de blastair dendritische cellen, dat myeloïd-gerichte behandelvormen mogelijk ook toepasbaar zijn bij de behandeling van BPDCN. De chemotherapie wordt gevolgd door een (bij voorkeur allogene) stamceltransplantatie: langdurige remissie lijkt niet te worden bereikt door middel van een autologe stamceltransplantatie bij patiënten met actieve of chemorefractaire ziekte.⁵⁻⁷

Er zijn geen substudies verricht naar behandelregimes bij de oudere, kwetsbare patiënten met BPDCN die niet in aanmerking komen voor intensieve therapie. In een tweetal 'case reports' bij ouderen liet azacitidine een goede respons zien op de huidafwijkingen bij BPDCN na één kuur (subcutane toediening 5-azacitidine, met een dosis van 75 mg/m²/dag gedurende zeven opeenvolgende dagen).^{8,9} In een 'case report' betreffende een 62-jarige vrouw met BPDCN die werd behandeld met venetoclax (tablet 400 mg, eenmaal per dag), werd na vier weken behandeling geen beenmerg-betrokkenheid meer aangetoond; een PET/CT-scan na zes maanden toonde complete remissie.¹⁰

Er bestaat veel overlap tussen de klinische presentatie en de immuunhistochemische kenmerken van BPDCN en een cutane lokalisatie van AML; de immuunfenotypische diversiteit kan het stellen van de diagnose bemoeilijken. Bij patiënten met huidafwijkingen en BPDCN of AML in de differentiaaldiagnose wordt geadviseerd aanvullende kleuringen te laten verrichten op de gedeelde marker CD123 en de unieke markers CD303 en lysosym.

Concluderend was bij deze patiënte sprake van een cutane

lokalisatie van AML op basis van sterke expressie van lysosym; BPDCN werd hiermee uitgesloten. Zij was op dat moment reeds gestart met azacitidine.⁸ Na enkele dagen ging zij echter klinisch achteruit en knapte het huidbeeld niet op. In overleg met patiënte en familie is de therapie gestaakt en werd zij overgeplaatst naar het hospice.

Trefwoorden: AML, BPDCN, CMML, huidafwijking, marker

Keywords: AML, BPDCN, CMML, marker, skin lesion

REFERENTIES

1. Facchetti, F, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, revised 4th edition 2017;174-7.
2. Hu Z, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm associated with chronic myelomonocytic Leukemia. *Blood* 2016;128:1664.
3. Vitte F, et al. Specific skin lesions in chronic myelomonocytic leukemia. A spectrum of myelomonocytic and dendritic cell proliferations. A study of 42 cases. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1302-16.
4. Bénét C, et al. Histologic and immunohistologic characterization of skin localization of myeloid disorders. A study of 173 cases. *Am J Clin Pathol* 2011;135:278-90.
5. Martín-Martín L, et al. Classification and clinical behavior of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms according to their maturation-associated immunophenotypic profile. *Oncotarget* 2015;6:19204-16.
6. Pagano L, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. *Haematologica* 2013;98:239-46.
7. Pagano L, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: diagnostic criteria and therapeutical approaches. *Br J Haematol* 2016;174:188-202.
8. Kerr D, et al. The advances in therapy of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Expert Opin Investig Drugs* 2018;27:733-9.
9. Laribi K, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: the first report of two cases treated by 5-azacytidine. *Eur J Haematol* 2014;93:81-5.
10. Agha ME, et al. Venetoclax in a patient with a blastic plasmacytoid dendritic-cell neoplasm. *N Engl J Med* 2018;379:15.