



## Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie (BPDCN)

### Diagnostische Empfehlung

Methode	Antikoagulans	Empfehlung
Zytomorphologie	EDTA	obligat
Immunphänotypisierung	EDTA oder Heparin	obligat
Chromosomenanalyse	Heparin-	obligat
FISH	EDTA oder Heparin	fakultativ
Molekulargenetik	EDTA oder Heparin	obligat

Die blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie (BPDCN) ist eine seltene aggressiv verlaufende, maligne Erkrankung mit rascher systemischer Ausbreitung. Die Erkrankung tritt vor allem bei älteren Erwachsenen auf, selten sind auch Kinder betroffen. Letztere zeigen mildere klinische Verläufe als Erwachsene. Die BPDCN macht lediglich ca. 0,444% aller hämatologischen Neoplasien aus, die genaue Inzidenz ist unbekannt, jedoch erkranken Männer dreimal häufiger als Frauen.

Am häufigsten sind zunächst indolente Verläufe mit multiplen Hautläsionen. Die Hautmanifestation ist teilweise begleitet von einem Befall der Lymphknoten bzw. einer Knochenmarkbeteiligung. Das Ausmaß der Knochenmarkinfiltration variiert dabei stark und hat Zytopenien, insbesondere Thrombozytopenien, zur Folge. Selten zeigen Patienten Beschwerden wie bei einer akuten Leukämie mit systemischer Beteiligung ohne Hautmanifestation.

### Klassifikation

Früher den akuten Leukämien zugeordnet, wird die BPDCN in der neuen WHO-Klassifikation 2017 als eigene Entität aufgeführt. Die BPDCN geht mit einer klonalen Proliferation von unreifen Vorläufern plasmazytoider dendritischer Zellen einher. Ob es sich hierbei um Zellen der myeloischen oder der lymphatischen Reihe handelt, wird seit Jahren kontrovers diskutiert. Die BPDCN kann auch in Zusammenhang mit anderen myeloischen Erkrankungen (CMML, MDS und AML) sowie therapieassoziiert nach Karzinomen und Lymphomen auftreten.

### Diagnostik

#### Zytomorphologie

Charakteristisch für die BPDCN ist eine diffuse, monomorphe Infiltration des Knochenmarks mit Lympho- oder Myeloblasten. Es zeigen sich entweder massive Infiltrate oder es besteht lediglich eine geringe interstitielle Infiltration, die nur immunologisch entdeckt werden kann. Die restliche Hämatopoese, kann dysplastische Zeichen aufweisen, dies gilt speziell für die Megakaryozyten. Bei Hautbefall besteht vor allem eine Infiltration der Dermis mit Involvierung des subkutanen Fettgewebes. Lymphknoteninfiltrate finden sich in den interfollikulären Bereichen und der Medulla.

#### Immunphänotypisierung

Die Diagnosedstellung erfolgt hauptsächlich über den Immunphänotyp. Es wird eine Expression von CD4, CD56, CD123, BDCA-2/CD303 und TCL1 Antigenen beobachtet; CD33, CD36 sowie CD2 und CD7 werden häufig koexprimiert. Weitere myeloische und lymphatische Marker sowie Marker unreifer Zellen fehlen dagegen. Differentialdiagnostisch muss die BPDCN von der CD56-positiven akuten myeloischen Leukämie sowie von extranodalen NK/T-Zelllymphomen, kutanen T-Zelllymphomen und dem subkutanen panniculitis-like T-Zelllymphom abgegrenzt werden.

#### Chromosomenanalyse

##### BPDCN zeigt keine krankheitsspezifischen genetischen Veränderungen

Chromosomale Aberrationen werden in bis zu 66% der BPDCN nachgewiesen. Es finden sich häufig hypodiploide oder komplex aberrante Karyotypen mit 6 bis 8 Aberrationen, wobei keine für die Erkrankung spezifischen Veränderungen beobachtet werden. Charakteristisch ist jedoch das gemeinsame Vorkommen von Aberrationen, die typischerweise bei myeloischen bzw. bei lymphatischen Neoplasien nachgewiesen werden, in ein und derselben Zelle.

##### Häufig Verlust von Chromosomenmaterial durch Deletionen und unbalancierte Rearrangements

Eine Deletion im langen Arm von Chromosom 5 (5q-Deletion) wird in 72% der Fälle beobachtet. Je 64% der Patienten weisen eine Deletion im kurzen Arm von Chromosom 12 (12p-Deletion) bzw. einen Verlust von Material eines Chromosoms 13 durch eine Deletion im langen Arm (13q-Deletion) oder eine Monosomie 13 auf. Eine Deletion im langen Arm von Chromosom 6 (6q-Deletion) findet sich in 50% der Patienten. In 43% der Fälle wird eine Deletion im langen Arm von Chromosom 15 (15q-Deletion) oder eine Monosomie 15 detektiert. Darüber hinaus weisen 28% der Patienten eine Monosomie 9 auf.

Mittels Array-basierter Kopienzahl-Analysen (aCGH) zeigen sich darüber hinaus Deletionen im langen Arm von Chromosom 4 (4q34), im kurzen Arm von Chromosom 7 (7p12, *IKZF1*), im kurzen Arm von Chromosom 9 (9p21, *CDKN2A/CDKN2B*), im kurzen Arm von Chromosom 12 (12p13, *CDKN1B*), im langen Arm von Chromosom 13 (13q14.2, *RB1*; 13q11-q12, *LATS2*) sowie im kurzen Arm von Chromosom 17 (17p13, *TP53*). Für 9p-Deletionen konnte bereits eine prognostische Bedeutung nachgewiesen werden. Hierbei zeigten Patienten mit einer heterozygoten Deletion eine mediane Überlebenszeit von 26 Monaten. Lag dagegen eine homozygote 9p-Deletion vor, war diese mit 11 Monaten kürzer und die Überlebenswahrscheinlichkeit geringer. Bislang wurde für keine weitere Aberration ein Einfluss auf klinische Präsentation, Zytologie oder Immunologie gezeigt.

#### Molekulargenetik

##### TET2, ASXL1, NRAS, NPM1 häufig von Mutationen betroffen

Molekulargenetisch werden am häufigsten Mutationen in den Genen *TET2* (36%), *ASXL1* (32%), *NRAS* (20%), *NPM1* (20%), in Genen der *IKAROS*-Familie (20%) und in *ZEB2* (16%) nachgewiesen. In einer Studie von Menezes et al. zeigten Patienten mit Mutationen in Genen, die an der DNA-Methylierung beteiligt sind (*TET2*, *TET1*, *IDH1*, *IDH2* und *DNMT3A*), ein kürzeres Überleben (11 Monate mutiert vs. 79 Monate Wildtyp). Patienten mit Mutationen in Genen, die für Transkriptionsfaktoren codieren (*ETV6*, *HOXB9*, *IKAROS*-Familie, *RUNX1*, *ZEB2*) sowie Mutationen in *TP53* und den *RAS*



Genen wurden zu einer prognostischen Gruppe zusammengefasst. Auch für diese ergab sich eine ungünstige Prognose (Überleben 10 Monate mutiert vs. 99 Monate Wildtyp).

### Prognose

Obwohl die Mehrzahl der Patienten initial auf Chemotherapie anspricht, sind Rezidive sehr häufig und die Überlebenszeit ist mit durchschnittlich nur 12-14 Monaten kurz.

### Therapie

Bis heute wurde keine standardisierte Therapie der BPDCN etabliert. Derzeit werden für intensiv therapierbare Patienten sowohl Chemotherapieprotokolle myeloischer als auch lymphatischer akuter Leukämien (in Einzelfällen auch analog Lymphom-Protokollen) ggf. gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation angewandt. Auch eine konsolidierende autologe Stammzelltransplantation scheint erfolgversprechend. In Erprobung ist derzeit aufgrund der Überexpression von CD123 (Interleukin-3 Rezeptor) in BPDCN Zellen ein Fusionsprotein bestehend aus Diphtherietoxin gekoppelt an IL3. Genexpressionsanalysen und immunhistochemische Analysen haben bei der BPDCN eine aberrante Aktivierung des NK- $\kappa$ B Signalwegs nachgewiesen. Diese Gene könnten, wie bereits ex vivo erfolgreich getestet, in Zukunft eine Zielstruktur für spezifische Therapien darstellen.

### Referenzen

Die zugehörigen Referenzen finden Sie hier:

<https://www.mll.com/diagnostisches-angebot/sonstige-maligne-und-benigne-erkrankungen/blastische-plasmozytoide-dendritische-zellneoplasie-bpdcn.html#referenzen>