



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

**LEONARDO BAMBERG DOS SANTOS**

**TÍTULO: NEOPLASIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITÓIDES  
BLÁSTICAS EM PACIENTE INFECTADO PELOS VÍRUS HIV E HTLV:  
RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA.**

Salvador (Bahia), 2024

**LEONARDO BAMBERG DOS SANTOS**

**TÍTULO: NEOPLASIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITÓIDES  
BLÁSTICAS EM PACIENTE INFECTADO PELOS VÍRUS HIV E HTLV:  
RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA.**

Projeto de pesquisa apresentado ao Programa de  
Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia  
do Hospital Universitário Prof. Edgar Santos,  
integrado a Universidade Federal da Bahia.  
Orientador: Dr Pedro Amoedo Fernandes.

Salvador (Bahia), 2024

## RESUMO

**Introdução:** A Neoplasia de Células Dendríticas Plasmocitoides Blásticas (NCDPB) consiste em uma câncer hematológico raro, com curso clínico agressivo e prognóstico ruim. Origina-se de precursores de células dendríticas plasmocitoides do tipo 2, caracterizadas por expressão de CD4, CD56 e CD123. Os fatores de risco específicos para NCDPB não são bem conhecidos. A exposição a agentes ambientais, como agentes virais, pode ter um papel na fisiopatogenia, mas ainda não há dados suficientes na literatura que confirmem essa correlação. **Objetivo:** Levantar dados na literatura sobre as características sobre a fisiopatologia da NCDPB com base na descrição de um caso clínico de um paciente do sexo masculino infectado pelos vírus HIV e HTLV e com diagnóstico de NCDPB. **Metodologia:** Os dados clínicos do paciente foram coletados a partir de revisão de dados de prontuário do Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários (AGHUX). A revisão da literatura será realizada através de busca avançada de artigos científicos dos últimos dez anos nas plataformas virtuais Pubmed/Medline e Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). **Relato de caso:** Paciente de 32 anos, infectado pelo vírus do HIV e do HTLV, atendido com quadro de lesão tumoral em região zigomática esquerda de rápida evolução, além de dores ósseas, anemia e plaquetopenia. Feito o diagnóstico de NCDPB por imunofenotipagem de sangue periférico. Apresentou refratariedade ao tratamento e faleceu após 11 semanas do diagnóstico. Foi, então, realizado o levantamento e análise de 29 artigos através de descritores de busca específicos, com o objetivo de verificar a correlação entre as infecções pelo HIV e o HTLV com a patogênese da NCDPB. **Conclusão:** o levantamento de artigos dois relatos de casos de pacientes com diagnóstico de NCDPB infectados pelo HTLV. Não foram encontrados registros de soropositividade para o HIV ou menção a outro agente viral. Toda via, existe alguma plausibilidade biológica quanto a participação desses vírus na fisiopatogenia da NCDPB.

Palavras-chave/Descritores: HIV, HTLV, Leucemia, hematologia

## ABSTRACT

**Introduction:** Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN) is a rare hematologic cancer with an aggressive clinical course and poor prognosis. It originates from type 2 plasmacytoid dendritic cell precursors, characterized by the expression of CD4, CD56, and CD123. The specific risk factors for BPDCN are not well understood. Exposure to environmental agents, such as viral agents, may play a role in its pathophysiology, but there is still insufficient data in the literature to confirm this correlation. **Objective:** To gather data from the literature on the characteristics and pathophysiology of BPDCN based on the description of a clinical case of a male patient infected with HIV and HTLV viruses and diagnosed with BPDCN. **Methodology:** The clinical data of the patient were collected from a review of the medical records from the University Hospital Management Application (AGHUX). A literature review was conducted through advanced searches of scientific articles from the last ten years in the virtual platforms Pubmed/Medline and LILACS (Latin American and Caribbean Health Sciences Literature). **Case Report:** A 32-year-old patient, infected with HIV and HTLV, presented with a rapidly evolving tumor lesion in the left zygomatic region, along with bone pain, anemia, and thrombocytopenia. BPDCN was diagnosed by immunophenotyping of peripheral blood. The patient showed refractoriness to treatment and passed away 11 weeks after diagnosis. A total of 29 articles were reviewed using specific search descriptors to assess the correlation between HIV and HTLV infections and the pathogenesis of BPDCN. **Conclusion:** The article review identified two case reports of patients diagnosed with BPDCN who were infected with HTLV. No records of HIV seropositivity or mention of another viral agent were found. However, there is some biological plausibility regarding the involvement of these viruses in the pathophysiology of BPDCN.

.

.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	5
<b>2. OBJETIVO</b> .....	6
2.1 OBJETIVO GERAL .....	6
2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO .....	6
<b>3. JUSTIFICATIVA</b> .....	7
<b>4. MÉTODOS</b> .....	8
<b>5. RELATO DE CASO</b> .....	9
<b>6. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	9
<b>7. DISCUSSÃO</b> .....	13
<b>8. CONCLUSÃO</b> .....	21
<b>9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	22

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGHUX	Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CDs	Células Dendríticas
CDp	Células Dendríticas Plasmocitóides (CDp).
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HTLV	Human T-lymphotropic virus
HUPES	Hospital Universitário Prof. Edgar Santos
LDGCB	Linfoma Difuso de Grandes Células B
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
NK	Natural Killer
NCDPB	Neoplasia de Células Dendríticas Plasmocitóides Blásticas
SG	Sobrevida Global
SMD	Síndrome Mielodisplásica
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
TARV	Terapia Antirretroviral
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFBA	Universidade Federal da Bahia

## 1 INTRODUÇÃO

A Neoplasia de Células Dendríticas Blásticas Plasmocitoides (NCDBP) consiste em uma doença neoplásica hematológica extremamente rara, representando menos de 1% das leucemias agudas. Afeta predominantemente homens acima de 50 anos, sem fatores de risco bem estabelecidos, tendo curso clínico agressivo e prognóstico ruim [1, 2]. Ao longo do tempo, a NCDBP foi referida por diversos nomes, refletindo as incertezas sobre sua origem celular e características biológicas. Os primeiros casos clínicos foram descritos no início da década de 1990 [3, 4]. Brody et al. relataram em 1995 a patologia como uma leucemia aguda agranular de células natural killer CD41 (NK) [5]. Já o termo “células dendríticas plasmocitóides” foi cunhado por Grouard et al em 1997 [6]. Kameoka et al descreveram em 1998 um caso como uma lesão cutânea linfoma agranular CD2-, CD4+ e CD56+ [7]. Lucio et al foram os primeiros a notar um padrão compartilhado de alta expressão de CD123 e propor CDp como origem da NCDBP, característica imunofenotípica validada por estudos subsequentes [7]. A evolução do entendimento fisiopatológico possibilitou a Classificação de Tumores Hematopoiéticos e Tecidos Linfóides da Organização Mundial da Saúde (OMS) estabelecer o termo NCDBP em 2008 e reclassificá-la como uma entidade distinta em 2016 [8, 9]. Atualmente, trata-se de uma doença de etiologia desconhecida e a escassez de dados epidemiológicos limitam o entendimento de sua origem.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Relatar um caso clínico de um paciente com diagnóstico de Neoplasia de Células Dendríticas Plasmocitoides Blásticas em paciente recentemente diagnosticado com HIV, objetivando contribuir para a literatura médica, oferecendo um relato detalhado e educativo sobre um caso raro e complexo, fornecendo novas informações para profissionais de saúde envolvidos no diagnóstico e tratamento de condições hematológicas e infecciosas.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Verificar a possível associação entre a NCDPB e as infecções pelos vírus HIV e HTLV através da pesquisa de outros relatos e revisão de literatura sobre os aspectos clínicos-epidemiológicos dessas patologias.

Detalhar os sinais clínicos e resultados dos exames laboratoriais e de imagem que levaram à investigação e conclusão diagnóstica da NCDPB.

Verificar através da revisão de literatura o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes diagnosticado com NCDPB.

Relatar a evolução do estado clínico da paciente ao longo do tempo, incluindo respostas ao tratamento, complicações ocorridas e desfecho final, como sobrevida, remissão da doença ou outros desfechos relevantes.

Contextualizar o caso dentro do conhecimento atual sobre NCDPB com os agentes virais HIV e HTLV, discutindo possíveis mecanismos patogênicos da coexistência dessas doenças.

### 3 JUSTIFICATIVA

- 3.1 **Raridade da Condição:** A leucemia de células dendríticas plasmocitoides é uma doença rara. A literatura médica é limitada em relação a casos documentados dessa condição, especialmente quando associada a outras doenças como o HIV. Portanto, cada caso novo contribui significativamente para o entendimento e a documentação dessa doença.
- 3.2 **Complexidade da Apresentação Clínica:** A coexistência de NCDPB com HIV apresenta um desafio clínico único. A interação entre essas duas condições pode influenciar tanto o diagnóstico quanto o manejo da paciente. Documentar como essas condições interagem e impactam o curso clínico pode fornecer insights valiosos para a comunidade médica.
- 3.3 **Importância da Abordagem Multidisciplinar:** Pacientes com condições médicas complexas frequentemente requerem uma abordagem multidisciplinar para o diagnóstico e o tratamento. Um relato de caso pode destacar a necessidade de colaboração entre hematologistas, infectologistas, paliativistas e outros especialistas para gerenciar esses casos desafiadores.
- 3.4 **Contribuição para a Literatura Médica:** A publicação de relatos de caso é fundamental para a disseminação do conhecimento médico. Ao documentar detalhadamente o caso da paciente com NCDPB e HIV, você está contribuindo para a compreensão da epidemiologia, da apresentação clínica, do diagnóstico diferencial e do manejo dessa condição complexa.
- 3.5 **Educação Médica Continuada:** Casos raros e complexos oferecem oportunidades valiosas para educação médica continuada. A discussão de estratégias diagnósticas e terapêuticas pode beneficiar outros profissionais de saúde que possam encontrar casos semelhantes no futuro.

Portanto, a realização de um relato de caso nessa paciente é altamente justificada para fomentar a investigação sobre a interação entre NCDPB e fatores ambientais, incluindo agentes virais com potencial oncogênico tais como o HIV e o HTLV.



## 4 MÉTODOS

### DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um relato de caso, cujo delineamento é descritivo, de caráter narrativo e reflexivo, com a ausência de um grupo controle. Em paralelo, segue-se a revisão de literatura de tem caráter observacional e retrospectivo.

### LOCAL DO ESTUDO

Os dados referentes ao relato de caso foram coletados a partir da revisão de prontuário do Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários (AGHUx). Foi realizada a busca avançada nas bases de dados da PUBMED e LILACS de relatos e séries de casos, utilizando o termo atual e os antigos referentes a NCDPB: “Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm”, Hematodermic Neoplasm CD4+/CD56+” e “Leukemia/Lymphoma CD4+/CD56+”, combinados com os termos correlacionados aos agentes virais: “Virus”, “Human Immunodeficiency Virus”, “Human T-cell Leukemia Virus”, sem restrição quanto ao ano de publicação. A revisão da literatura foi feita através de busca avançada para artigos de revisão, revisões sistemáticas e meta-análises que foram publicados nos últimos 10 anos, nas mesmas bases de dados supracitadas.

Termos-chave da pesquisa		
Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN)	And	Human Immunodeficiency Virus (HIV)
Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN)	And	Human T-cell Leukemia Virus (HTLV)
Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN)	And	Virus
Hematodermic Neoplasm CD4+/CD56+	And	Human Immunodeficiency Virus (HIV)
Hematodermic Neoplasm CD4+/CD56+	And	Human T-cell Leukemia Virus (HTLV)
Hematodermic Neoplasm CD4+/CD56+	And	Virus
Leukemia/Lymphoma CD4+/CD56+	And	Human Immunodeficiency Virus (HIV)
Leukemia/Lymphoma CD4+/CD56+	And	Human T-cell Leukemia Virus (HTLV)
Leukemia/Lymphoma CD4+/CD56+	And	Virus

### CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos na revisão de literatura relatos ou séries de casos sobre NCDPB

Foram excluídos artigos duplicados; que não relacionavam-se a NCDPB e não relatavam

casos.

## ASPECTOS ÉTICOS

Por se tratar de uma pesquisa na qual será necessária a revisão de prontuário e, portanto, envolve seres humanos, será submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Prof. Edgard Santos - HUPES/UFBA. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi dispensado. Os pesquisadores estão cientes e declaram cumprir todas as diretrizes e normas reguladoras descritas na Resolução CNS nº 466/12 e suas complementares.

Os riscos identificados inerentes à pesquisa estão relacionados à exposição de dados e quebra do sigilo. Os pesquisadores declaram que os dados serão utilizados somente para fins de pesquisa, com possível divulgação apenas em congressos científicos e revistas da área de saúde.

Não houve benefício direto ao paciente, contudo, os resultados do trabalho contribuirão para ampliar o conhecimento sobre o tema e auxiliar na identificação precoce dos dados apresentados.

Para o desenvolvimento da pesquisa, foram utilizados recursos próprios dos pesquisadores, os quais assumiram a responsabilidade por todos os investimentos necessários em todas as suas etapas. Os pesquisadores negam quaisquer conflitos de interesse relacionados ao presente estudo.

## 5 RELATO DE CASO

Trata-se de um paciente de 32 anos, masculino, solteiro, pardo, manobrista, natural e procedente de Salvador, Bahia. Admitido no Hospital Universitário Prof. Edgar Santos (HUPES) em 09 de maio de 2023 com queixa de massa na hemiface esquerda na região zigomática cujo o surgimento foi há 04 meses da admissão. Inicialmente, apresentava característica nodular, que evoluiu rapidamente para lesão tumoral vegetante com úlceras centrais (figuras 1, 2 e 3). HIV e HTLV soropositivo há 05 anos. Fazia uso regular de terapia antirretroviral (ritonavir 100mg, tenofovir 300mg, lamivudina

300mg/dia e atazanavir 300mg/dia). Negou cirurgias ou alergias. Heterossexual com vida sexual ativa e uso de preservativos. Ex-tabagista (carga tabágica de 38 maços/ano) e ex-etilista com consumo diário de destilados por 16 anos, abstinência desde 2015 e sedentário. Apresentava ao exame físico uma lesão tumoral com ulceração central e vegetante, com diâmetros de 8x9cm, em região zigomática-temporal esquerda. Além disso, foi identificada a palpação linfonodomegalia em região cervical e inframandibular, bilateralmente, de consistência endurecida, móveis e dolorosos, cujos maiores tinham dimensões de aproximadamente 2x2cm. Evoluiu com surgimento de dores ósseas difusa de forte intensidade e perda de cerca de 3,5 kg em 1 mês. Exames laboratoriais admissionais evidenciavam plaquetopenia grave, sem outras citopenias ou sinais de lise tumoral. Realizado a biópsia da lesão tumoral cuja o resultado do anatomopatológico descreveu linfoproliferação atípica, com estudo imunohistoquímico em andamento. Evoluiu ao longo do internamento com remissão espontânea da massa zigomática e melhora da plaquetopenia.



Figura 1: evolução da lesão em região zigomático-temporal esquerda ao longo dos meses. A: janeiro de 2024; B: abril de 2023; C: maio de 2023; D: junho de 2023.

Retornou ao serviço após 8 dias com queixa de dores ósseas difusas, com hemograma registrando agora anemia normocrômica normocítica, nova queda dos níveis plaquetários e leucocitose às custas de células mononucleares atípicas. Foram realizadas múltiplas tentativas de aspirado de medula óssea em topografia da espinha ílica pósterosuperior direita, com aspirado difícil, a despeito de reposicionamento de agulha de mielograma, identificando-se células de tamanho médio, alta relação núcleo-citoplasma e cromatina frouxa, citoplasma basofílico/acinzentado, sem grânulos, com extensões citoplasmáticas tipo pseudópodes. procedendo-se com a biópsia de medula óssea com imprint, em mesma topografia.

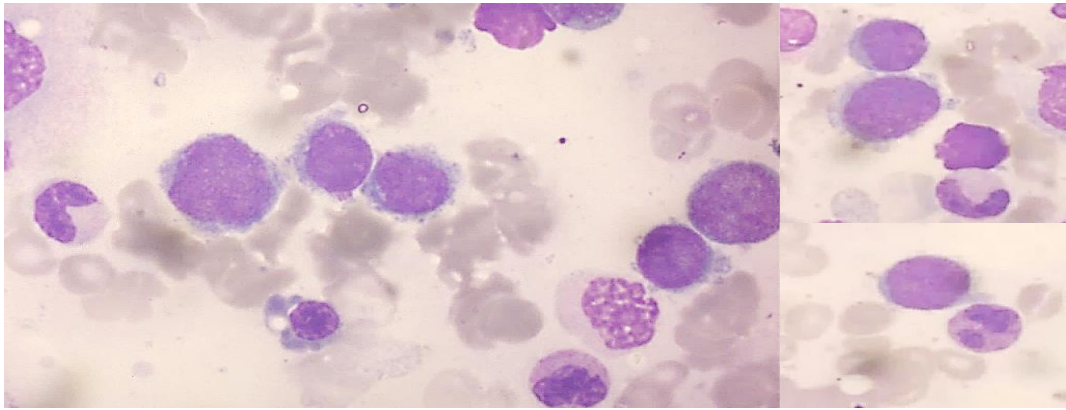


Figura 2: células dendríticas plasmocitóides blásticas em sangue periférico na microscopia óptica. Aumento 100x

O estudo anatomopatológico da lesão tumoral evidenciou um infiltrado difuso e monomórfico de células de tamanho médio, envolvendo maciçamente a derme, sobretudo nas camadas mais profundas, sem epidermotropismo. A distribuição perivascular do infiltrado neoplásico na derme média também é vista com áreas de necrose. Na análise imunohistoquímica, as células neoplásicas expressavam positividade para CD4, CD7 e CD56 com Ki67 de 90%.

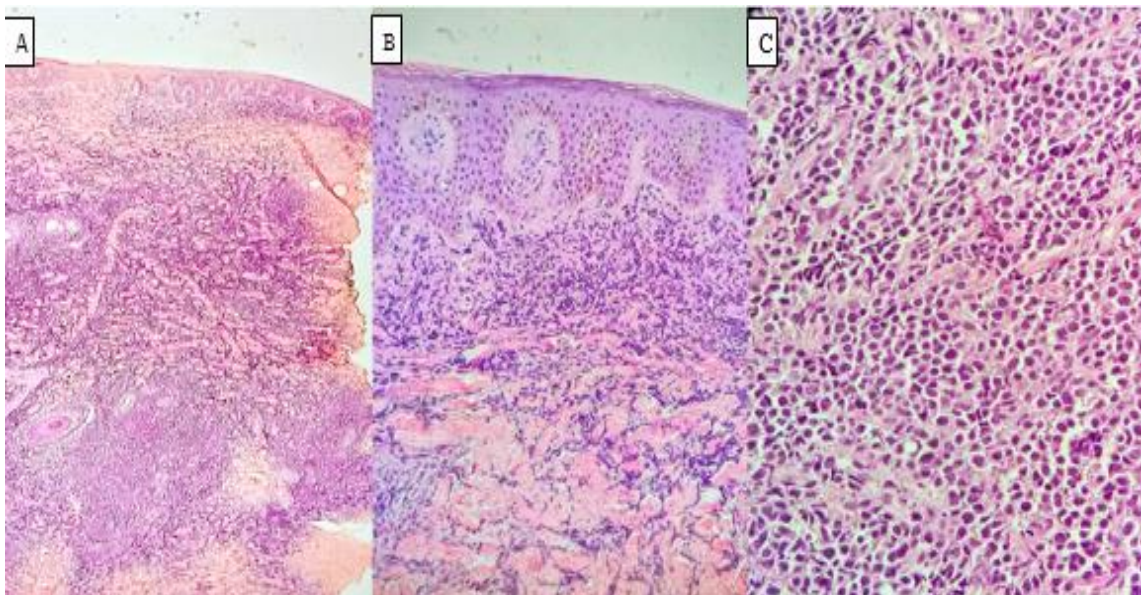


Figura 3: corte histológico da lesão tumoral em região zigomático-temporal (Hematoxilina & eosina). A: 4x B: 60x C: 100x

Em paralelo, foi realizado o estudo imunofenotípico por citometria de fluxo de amostra do sangue periférico, sendo identificado 44% de células dendríticas blásticas plasmocitóides com os seguintes marcadores positivos: CD 45 ++, CD 2+, CD 26 +, CD 38 +, CD 123 +++, CD 4++, HLA DR +++, CD 7 ++, citTCL-1 +, CD 43++, CD 56+, CD36++, CD 304++.

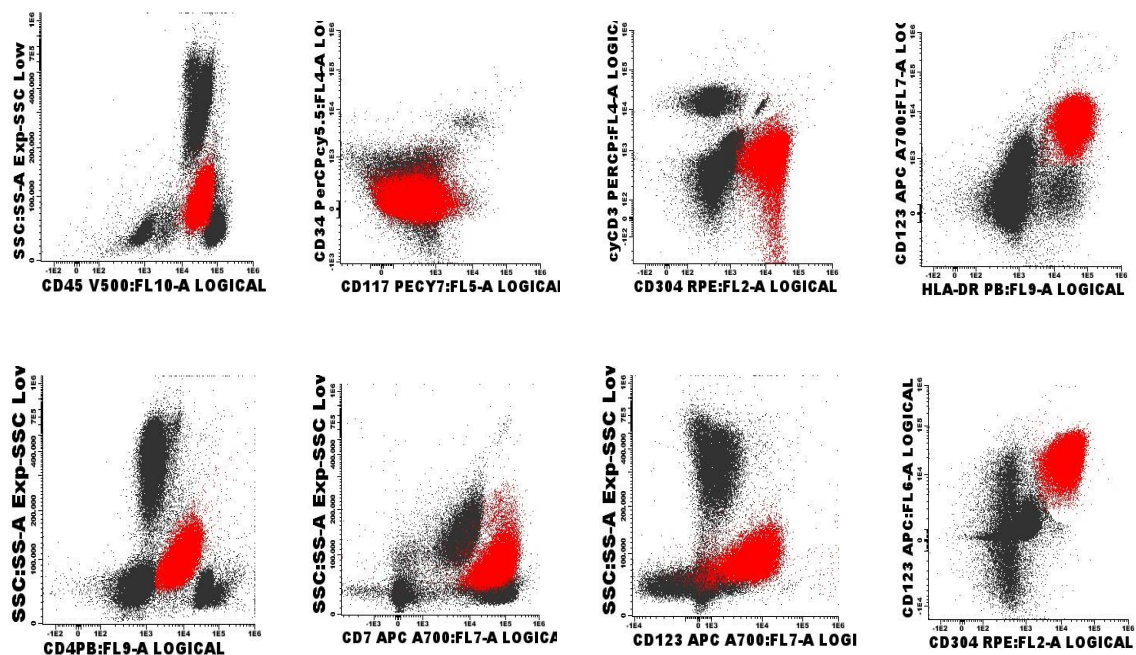


Figura 4: distribuição gráfica dos marcadores imunofenotípicos na citometria de fluxo.

Frente ao diagnóstico, foi iniciado tratamento quimioterápico com o protocolo Hyper-CVAD Augmented. Realizado estudo medular na recuperação hematológica pós primeiro ciclo (braço ímpar) e o segundo ciclo (braço par), apresentando 4,96% e 0,41% de células dendríticas respectivamente. Contudo, no retorno para realização do terceiro ciclo (2ª do braço ímpar), paciente apresentava pancitopenia e retorno das dores ósseas. Feito novo estudo medular, descrevendo-se 56,8% de células dendríticas blásticas semelhantes ao diagnóstico. Diante da refratariedade, prognóstico ruim, condições sociais, imprevisibilidade do TMO alogênico, decidido pela equipe cuidados paliativos. Paciente faleceu em cerca de 13 semanas após o diagnóstico.



## 6 REVISÃO DE LITERATURA


A busca avançada nas bases de dados da PUBMED e LILACS, utilizando os termos “Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm”, “Hematodermic Neoplasm CD4+/CD56+” e “Leukemia/Lymphoma CD4+/CD56+”, combinados com os termos correlacionados aos agentes virais: “Virus”, “Human Immunodeficiency Virus”, “Human T-cell Leukemia Virus”, sem restrição quanto ao ano de publicação. Foram contabilizados 30 artigos, conforme descrito na tabela abaixo.


DESCRITORES DA PESQUISA			PUBMED e LILACS
Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN)	And	Human Immunodeficiency Virus (HIV)	0
Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN)	And	Human T-cell Leukemia Virus (HTLV)	1
Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN)	And	Virus	13
Hematodermic Neoplasm CD4+/CD56+	And	Human Immunodeficiency Virus (HIV)	0
Hematodermic Neoplasm CD4+/CD56+	And	Human T-cell Leukemia Virus (HTLV)	1
Hematodermic Neoplasm CD4+/CD56+	And	Virus	4
Leukemia/Lymphoma CD4+/CD56+	And	Human Immunodeficiency Virus (HIV)	0
Leukemia/Lymphoma CD4+/CD56+	And	Human T-cell Leukemia Virus (HTLV)	0
Leukemia/Lymphoma CD4+/CD56+	And	Virus	11
			Total: 30 artigos


Foram excluídos 3 artigos duplicados, 3 artigos que não eram relacionados a NCDPB e um artigo que não incluía casos ou fazia menção a aspectos clínicos ou epidemiológicos da patologia. A tabela abaixo descreve a referência bibliográfica, o desenho do estudo e o número de pacientes dos artigos resultantes da busca avançada.

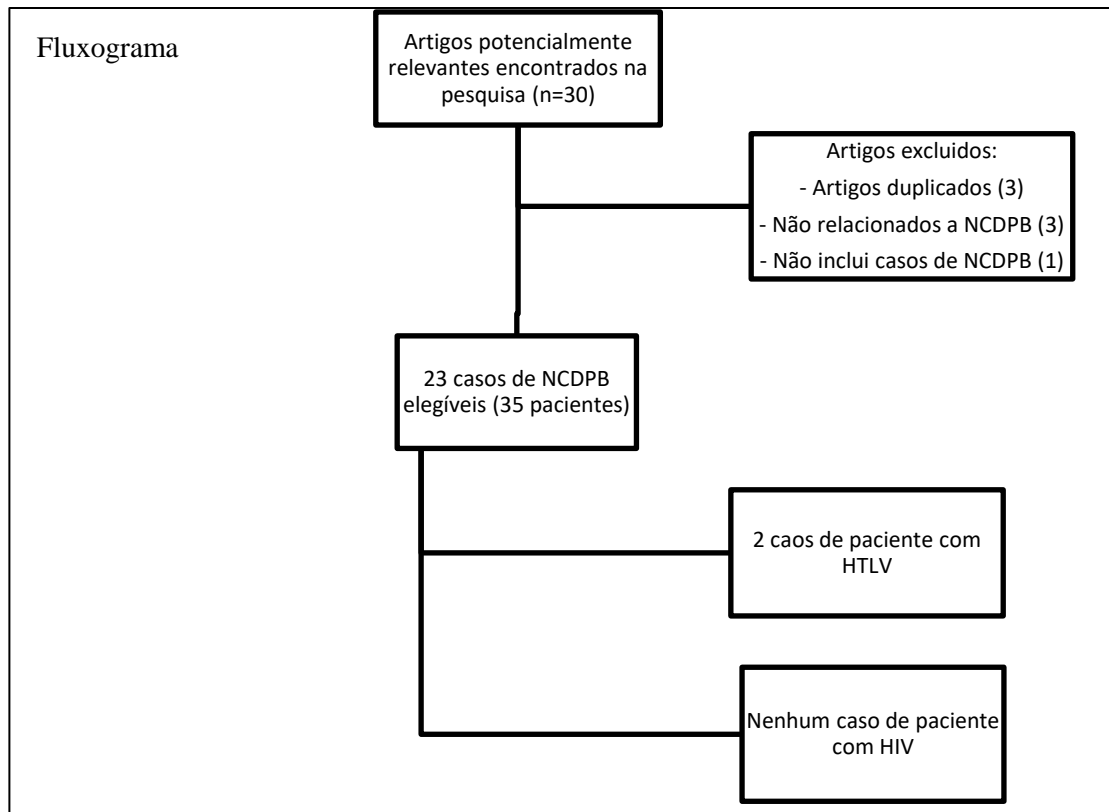
DESCRITORES DE PESQUISA		Nº pacientes	
<b>Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm and Human T-cell Leukemia Virus (HTLV)</b>			
1. Uchida et al. 2013	Relato de caso	1	Avaliado
<b>Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm and Virus</b>			
1. Nomburg et al. 2020	Estudo clínico	5	Avaliado

2. Guo et al. 2021	Série de casos	3	Avaliado
3. Chang et al. 2020	Relato de caso	1	Avaliado
4. Cui et al. 2014	Relato de caso	1	Avaliado
5. Jegalian et al. 2009	Artigo de revisão	não inclui casos	Excluído
6. Tao et al. 2024	Relato de caso	1	Avaliado
7. Chen et al. 2023	Relato de caso	1	Avaliado
8. Su et al. 2010	Relato de caso	1	Avaliado
9. Piccin et al. 2023	Relato de caso	1	Avaliado
10. Uchida et al. 2013	Relato de caso	1	Excluído
11. Nakatsuka et al. 2013	Relato de caso	1	Avaliado
12. Flores-Angulo et al. 2019	Relato de caso	1	Avaliado
13. Chang. 2018	Artigo de revisão	não inclui casos	Excluído
<b>Hematodermic Neoplasm CD4+/CD56+ and Virus</b>			
1. Gurgen et al. 2010	Relato de caso	1	Avaliado
2. Kato et al. 2001	Relato de caso	1	Avaliado
3. Su et al. 2010	Relato de caso	1	Excluído
4. Liang X. 2008	Artigo de revisão	não inclui casos	Excluído
<b>Hematodermic Neoplasm CD4+/CD56+ and HTLV</b>			
Gurgen et al. 2010	Relato de caso	1	Excluído
<b>Leukemia/Lymphoma CD4+/CD56+ and Virus</b>			
Kimura, S et al. 2001	Relato de caso	1	Avaliado
Emi, N et al. 1999	Estudo de caso	1	Avaliado
Liang X . 2008	Artigo de revisão	repetido	Excluído
Falcão, et al. 2002	Série de casos	3	Avaliado
Gurgen et al. 2010	Relato de caso	1	Excluído
Cao et al. 2014	Relato de caso	Não rleacionado a NCDPB	Excluído
Kim et al. 2003	Relato de caso	1	Avaliado
Chaperot et al. 2001	Série de casos	7	Avaliado
Yamada et al. 2001	Relato de caso	2	Avaliado
Takeda et al. 2007	Relato de caso	1	Avaliado

Artigos duplicados: 

Artigos excluídos: 

Casos HTLV positivo: 



Não foi encontrado qualquer relato de paciente diagnosticado com NCDPB que tenha apresentado sorologia positiva para o vírus do HIV. Por outro lado, foram identificados dois casos de HTLV positivos em pacientes com diagnóstico de NCDPB (Gurgen et al. 2010 e Uchida, Youhei et al. 2013). Frequentemente é descrito análise sorológica negativa para vírus Epstein-Bar nos estudos avaliados. Não há citação de outros agentes virais na investigação sorológica.

HIV	HTLV	Outros vírus
Nenhum caso relatado	Gurgen et al. 2010	Nenhum caso relatado
	Uchida et al. 2013	



Gurgen et al. 2010 relataram o caso de um paciente do sexo masculino, mexicano, 63 anos, com história de lesões eritematosas pleomórficas e placas endurecidas violáceas em tronco e extremidades superiores e rosto. Perda ponderal de 13kg em 6 meses, prurido e fadiga. Possuía o antecedente de linfoma de baixo grau tratado anteriormente e sorologia positiva para HTLV-1. Exame físico com descrição de linfonodos palpáveis de 1–2 cm em cadeias cervicais e inguinais. Teste HTLV-I/II positivo. Demais sorologias negativas. Hemograma normal. O estudo imunohistoquímico da medula óssea revelou grandes células mononucleadas com CD4+, CD56+, HLADR+ e CD45+. Não houve descrição do tratamento, seguimento e sobrevida. O segundo caso foi relatado por Youhei et al. em 2013, descrevendo um paciente também do sexo masculino, japonês, 78 anos com uma lesão tumoral arroxeado na perna direita (dois meses de evolução) e vários nódulos pequenos no tronco. O estudo anatomopatológico das lesões descrevia uma infiltração de células mononucleares atípicas. Núcleos linfoblásticos irregulares de tamanho médio e citoplasma escasso. A imunohistoquímica da peça era positiva para CD4, CD7, CD38, CD43, CD45RA, CD56, CD123 e HLA-DR. Na medula óssea, 30% das células apresentavam características linfoblásticas com um imunofenótipo semelhante aos tumores cutâneos. Anticorpo sérico para HTLV-1 positivo. A integração monoclonal do DNA proviral do HTLV-1 não foi detectada nas células tumorais. O tratamento quimioterápico: ciclofosfamida, adriamicina, vincristina e prednisona. As lesões cutâneas desapareceram completamente após dois ciclos de quimioterapia, mas perdeu performance. Evoluiu com recaída 6 meses após o diagnóstico e morte no mês seguinte.

## **7 DISCUSSÃO**

As células dendríticas (CDs) representam um grupo específico de células do sistema imune inato, constituindo uma das primeiras linhas de defesa contra agentes infecciosos. As CDs são altamente especializadas na detecção e apresentação de antígenos, processo essencial na indução e regulação de respostas imunes, permitindo que a resposta inicial contra um patógeno seja traduzida em resposta de memória com a ativação do sistema imunológico adaptativo [10]. As primeiras CDs foram descritas por Ralph Steinman e Leiden em 1973, que identificaram células capazes de estender e contrair suas projeções citoplasmáticas, nomeando-as em referência à palavra grega “dendron”, que significa árvore [11]. As CDs humanas são divididas em três subconjuntos

principais: as células dendríticas derivadas de monócitos, as células dendríticas mieloides (CDm) e as células dendríticas plasmocitóides (CDp). Propõem-se que a NCDPB seja um câncer derivado dos precursores imediatos das CDp [12, 13].

A NCDPB tem dados epidemiológicos imprecisos devido à sua raridade e constantes mudanças de nomenclatura nas últimas ao longo dos anos, assim como a falta de critérios diagnósticos precisos antes da classificação da OMS de 2008. Estima-se uma taxa de incidência geral de 0,04 casos por 100mil habitantes. Os poucos dados disponíveis relatam um maior acometimento masculina, cuja proporção entre homens para mulheres é de 3:1. Estudos mais recentes indicam um padrão de incidência bimodal, antes dos 20 anos e depois dos 60 anos [14, 15]. As manifestações clínicas da NCDPB resultam do envolvimento cutâneo (73-89%), medular (53-75%), linfonodal (34-56%), hepatoesplênico (20-3%) e sistema nervoso central (30-60%) em casos mais grave. Frequentemente há relato de sintomas inespecíficos como febre persistente, perda ponderal, fadiga e dores ósseas. Lesões de pele isoladas são comumente o primeiro sintoma que leva os pacientes à procurar atendimento médico, evoluindo com rápida disseminação sem tratamento precoce. Apresentam-se como lesões indolores, de forma e tamanho variado (de alguns milímetros a 10 cm), que podem aparecer como placas, nódulos ou massas, com ou sem ulceração, ou infiltrados semelhantes a hematomas. A coloração por vezes possuiu aspecto violácea, eritematoso, hiperpigmentado ou de púrpura [16, 17]. A infiltração na medula óssea é o achado laboratorial mais frequente, observando-se no sangue periférico são trombocitopenia (78%), anemia (65%) e neutropenia (34%). A hiperleucocitose é infrequente, mas a presença de blastos no sangue é comumente observada [18, 14]. A NCDPB está associada a um perfil molecular complexo, frequentemente caracterizado por deleções de genes supressores de tumor e mutações que afetam a metilação do DNA ou vias de remodelação da cromatina. Embora 50% a 66% dos pacientes apresentem anormalidades cariotípicas, nenhuma é inerente à doença [20, 21]. No que tange a avaliação citomorfologica da NCDPB à microscopia, classicamente são descritas na medula óssea células de tamanho médio, citoplasma levemente basófilico ou acinzentado, agranular, com projeções citoplasmáticas tipo pseudopododes, microvacúolos e núcleo excêntrico de cromatina imatura, alta proporção nucleocitoplasmática, muitas vezes com núcleos proeminentes. Todavia, essa morfologia pode sofrer variações, com células de aparência monoblastica ou linfoblastica [8, 22, 23]. Na imunofenotipagem, a NCDPB apresenta quase de forma imperativa positividade para os marcadores CD4, CD56, CD123 (receptor de interleucina-3 $\alpha$ ), citTCL-1 e HLA-DR,

sendo os dois primeiro com baixa intensidade e os três últimos com forte expressão. Adicionalmente, observa-se com frequência positividade para os marcadores CD304, CD303, CD36, CD38 e CD45RA [8, 24]. O diagnóstico é confirmado por aspiração de medula óssea ou biópsia de tecidos envolvidos, que revela a presença de células dendríticas plasmocitoides com perfil imunohistoquímico ou imunofenotípico característico, conforme o método. É essencial excluir outras condições hematológicas com apresentação semelhante, como leucemia mieloide aguda (LMA) ou linfomas.

O tratamento da NCDPB é desafiador devido à sua agressividade, com boas taxas de respostas inicialmente, porém com recaídas frequentes e precoces, o que resultado em baixa sobrevida livre de doença e sobrevida global. Melhores resultados são de tratamentos baseados em regimes de quimioterapia inetsivos para leucemias linfoide aguda [25]. A resposta ao tratamento inicial pode ser variável e as recaídas são quase inevitáveis, com uma sobrevida global (SG) mediana de de aproximadamente 15 meses. No entanto, apenas pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico parecem ter uma sobrevida mais prolongada. A idade avançada ao diagnóstico, a presença de doença extramedular e a não resposta inicial ao tratamento são fatores prognósticos adversos [25, 26]. Aproximadamente 10–20% dos pacientes têm um histórico anterior de malignidades hematológicas, incluindo síndrome mielodisplásica (SMD), leucemia mieloide crônica, leucemia mielomonocítica crônica e LMA [14, 15, 25]. Não há no momento fatores genéticos, ambientais ou hereditários bem documentados que se correlacionem diretamente com o desenvolvimento da NCDPB. Todavia, A exposição a agentes ambientais ou vírus, especialmente os que possuem potencial oncogênico, poderiam desempenhar um papel na fisiopatogenia, mas isso ainda não foi confirmado.

Sabidamente, o vírus HIV relaciona-se com a incidência de vários tumores sólidos e neoplasias hematológicas. Antes da introdução da TARV, o risco estimado para o desenvolvimento de qualquer neoplasia durante a infecção pelo HIV-1 era de 40%. A alta incidência de sarcoma de Kaposi (KS), linfoma difuso de grandes células B e câncer cervical invasivo entre pacientes com AIDS levou à sua inclusão como condições definidoras de AIDS, em 1993 [27, 28]. O uso de TARV melhorou drasticamente o prognóstico e a qualidade de vida das pessoas que vivem com HIV e proporcionou uma clara diminuição na incidência de neoplasias diretamente relacionadas. Em contrapartida, com a maior expectativa de vidda, o envelhecimento propiciou o aumento da incidência

de malignidades não definidoras de AIDS [29]. Entre as malignidades hematológicas, há uma maior incidência de doenças linfoproliferativas, sobretudo linfomas de células B de alto grau, em especial LDGCB e Burkitt [30]. Alguns casos de leucemia linfoblástica aguda e leucemia promielocítica aguda e LMA foram relatados em pacientes com HIV [31, 32, 33].

O aumento de neoplasias não definidoras de AIDS nessa população na era da terapia antirretroviral ainda está sendo examinada. Postulam-se vários mecanismos diretos e indiretos pelos quais o HIV-1 pode levar ao desenvolvimento de LMA. as pessoas que vivem com HIV apresentam maiores taxas de comportamentos de risco diretamente relacionados ao desenvolvimento de neoplasias [34, 35]. Além disso, sabidamente esses pacientes podem apresentar um estado inflamatório crônico e processo de envelhecimento acelerado em decorrência da desregulação imune, fatores relacionados a incidência de neoplasias hematológicas e não hematológicas. Uma das hipóteses é uma relação indireta, dada a exposição de longo prazo à imunossupressão. Investigações laboratoriais buscaram determinar se há a ligação entre a infecção pelo HIV e o desenvolvimento subsequente de LMA, semelhante, por exemplo, àquela observada com o HTLV-1 e a leucemia/linfoma de células T adultas [36, 37]. A alta incidência de LMA em dois distúrbios associados a anormalidades crônicas de células T, imunodeficiência combinada grave e a síndrome de Wiskott Aldrich, indicam que estados de imunodeficiência podem ser associados à LMA [38]. Murthy e colaboradores isolaram o HIV de mielomonoblastos circulantes obtidos de um homem infectado pelo HIV com LMA M4 [39]. Os mielomonoblastos cultivados sem a adição de fatores de crescimento mostraram evidências de replicação do HIV pela presença do antígeno p24 e atividade da transcriptase reversa no sobrenadante da cultura de células. Em contrapartida, Farber e colaboradores e Costello e colegas falharam em detectar partículas virais do HIV em mieloblastos de pacientes diagnosticados com LMA [40]. O possível papel oncogênico direto do HIV é atribuído ao fato de que o vírus causa alterações genéticas por meio da ativação de proto-oncogenes e inibição de genes supressores de tumor. Durante a infecção aguda de células CD4 pelo HIV-1, é liberada no espaço extracelular uma grande quantidade da proteína transativadora Tat, que desempenha um papel vital no processo de angiogênese. Estudos em camundongos transgênicos identificaram desenvolvimento de lesões angioproliferativas semelhantes ao sarcoma de Kaposi quando a proteína Tat do HIV é introduzida nas linha germinativas [41]. Sabidamente, a angiogênese desempenha um papel vital na patogênese de leucemias agudas. O papel potencial do Tat na

patogênese da leucemia é ressaltado pela capacidade do domínio básico da Tat de aumentar o fator de crescimento básico de fibroblastos. Este fator tem a capacidade de aumentar a mielopoiese diretamente por meio de receptores de FGF em progenitores mieloides [42]. Além disso, a infecção pelo HIV poderia levar a um aumento da atividade do fator de transcrição NF- $\kappa$ B/rel, que poderia ativar os genes de citocinas supostamente envolvidas na leucemogênese (por exemplo, fator estimulante de crescimento de colônias de granulócitos macrófagos e interleucina-6). Finalmente, o HIV pode alterar o microambiente da medula óssea, tornando-o mais permissivo ao crescimento de células leucêmicas. O HIV-1 é capaz de infectar monócitos e macrófagos. A mielodisplasia são achados cada vez mais frequente [43, 44]. Alguns estudos mostram aumento da Hematopoiese clonal de potencial indeterminado (CHIP) na população vivendo com HIV, com mutações mais comumente nos genes DNMT3A, TET2 e ASXL1, estes também recorrentes em LMA/SMD e nas NCDPB [45]. Infelizmente, as condições sociais do paciente e rápida progressão da doença do caso clínico apresentado impossibilitaram estudos citogenéticos e moleculares para melhor entendimento da patologia.

Os retrovírus HIV-1 e HTLV-1 modulam as DCs em seu benefício e as utilizam para propagar a infecção. Ambos os vírus inicialmente infectam as DCs e propagam a infecção para células T CD4<sup>+</sup> por meio da transmissão célula a célula usando mecanismos que incluem a formação de sinapses virológicas, biofilmes virais e condutos celulares. O número de DCs é reduzida desde os estágios iniciais da infecção, cujo quantitativo é inversamente proporcional à carga viral do HIV. Nas DCs imaturas, a exposição ao HIV prejudica seu processo de maturação e induz o surgimento de extensões de membrana que possibilita a transferência viral [46]. A falta de maturação em DC expostas ao HIV leva à produção desregulada e persistente de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-6, TNF-alfa e quimiocina ligantes do CCR5. Esse processo se traduz em consequências imunológicas graves, o que inclui a exaustão de células T na fase crônica. A diminuição nos números de pDC no sangue periférico pode indicar recrutamento para linfonodos ou outros tecidos, morte precoce ou um defeito na diferenciação precursora na medula óssea [47].

## 8 CONCLUSÃO

Este é o primeiro relato de caso de NCDPB em paciente com HIV e o terceiro caso descrito em paciente com HTLV. Atualmente, não há dados na literatura que correlacionem diretamente as infecções por HIV ou HTLV com a NCDPB. Entretanto, diante deste e de outros relatos, e tendo em vista o potencial oncogênico desses agentes virais, consideramos pertinente incluir a NCDPB como diagnóstico diferencial diante do surgimento de lesões cutâneas de rápida evolução, sobretudo na presença de células imaturas na hematoscopia. O aumento da incidência de neoplasias não definidoras de AIDS na população vivendo com HIV indica a importância do monitoramento. Alterações epigenéticas e acúmulo de defeitos nos precursores das células dendríticas, associados ao processo de desgaste imunológico por exaustão dos linfócitos T, poderiam embasar o racional teórico quanto ao surgimento da leucemogênese da NCDPB em pacientes com HIV. Esse processo poderia ser potencializado pela ação imunossupressora do HTLV e pelo sinergismo de ambos os agentes virais. Assim, a correlação dos vírus HIV e HTLV com a NCDPB apresenta plausibilidade biológica. Apresentamos o que parece ser o primeiro relato de paciente infectado pelo vírus do HIV que teve o diagnóstico de NCDPB, e o terceiro caso de paciente com esta entidade clínica soropositivo para HTLV. Estudos adicionais são necessários para confirmar a relação entre esses agentes virais e a NCDPB. A triagem sorológica em pacientes com diagnóstico onco-hematológico deve ser realizada rotineiramente.

## 9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bueno C, Almeida J, Lucio P, Marco J, Garcia R, de Pablos JM, Parreira A, Ramos F, Ruiz-Cabello F, Suarez-Vilela D, San Miguel JF, Orfao A. Incidence and characteristics of CD4(+)/HLA DRhi dendritic cell malignancies. *Haematologica*. 2004 Jan;89(1):58-69. PMID: 14754607.
2. Guru Murthy GS, Pemmaraju N, Atallah E. Epidemiology and survival of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Leuk Res*. 2018;73:21-23.
3. Tauchi, T., Ohyashiki, K., Ohyashiki, J.H., Kawanishi, Y., Kimura, Y., Saito, M., Nakazawa, S., Kawai, Y. & Toyama, K. (1990) CD4 + and CD56 + acute monoblastic leukemia. *American Journal of Hematology*, 34, 228–229.
4. Adachi, M., Maeda, K., Takekawa, M., Hinoda, Y., Imai, K., Sugiyama, S. & Yachi, A. (1994) High expression of CD56 (N-CAM) in a patient with cutaneous CD4-positive lymphoma. *American Journal of Hematology*, 47, 278–282.
5. Brody, J.P., Allen, S., Schulman, P., Sun, T., Chan, W.C., Friedman, H.D., Teichberg, S., Koduru, P., Cone, R.W. & Loughran, T.P. Jr (1995). Acute agranular CD4-positive natural killer cell leukemia: comprehensive clinicopathologic studies including virologic and in vitro culture with inducing agents. *Cancer*, 75, 2474–2483.
6. Grouard G, Rissoan MC, Filgueira L, Durand I, Banchereau J, Liu YJ. The enigmatic plasmacytoid T cells develop into dendritic cells with interleukin (IL)-3 and CD40-ligand. *J Exp Med*. 1997;185(6):1101–1111.
7. Kameoka J, Ichinohasama R, Tanaka M, et al. A cutaneous agranular CD2- CD4p CD56p “lymphoma”: report of two cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol* 1998; 110:478-88.
8. Facchetti F, Jones DM, Petrella T. Blastic plasmacytoid dendritic cells neoplasm. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon France: IARC Press; 2008:146–147. *World Health Organization Classification of Tumours*; vol 2.
9. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–2405.
10. Collin M, Bigley V. Human dendritic cell subsets: an update. *Immunology* 2018;154:3-20.
11. Rowley DA, Fitch FW. The road to the discovery of dendritic cells, a tribute to Ralph Steinman. *Cell Immunol*. 2012;273(2):95-8. doi: 10.1016/j.cellimm.2012.01.002. Epub 2012 Jan 28. PMID: 22326169.

12. Petrella T, Facchetti F. Tumoral aspects of plasmacytoid dendritic cells: what do we know in 2009? *Autoimmunity*. 2010;43(3):210–4.
13. Sapienza MR, Fuligni F, Agostinelli C, Tripodo C, Righi S, Laginestra MA, et al. Molecular profiling of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm reveals a unique pattern and suggests selective sensitivity to NF- $\kappa$ B pathway inhibition. *Leukemia*. 2014;28(8):1606–16.
14. Pagano L, Valentini CG, Pulsoni A, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. *Haematologica* 2013;98:239–246.
15. Julia F, Petrella T, Beylot-Barry M, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: clinical features in 90 patients. *Br J Dermatol*. 2013;169(3):579–58
16. Sullivan JM, Rizzieri DA. Treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2016; 2016:16-23.
17. Jegalian AG, Facchetti F, Jaffe ES. Plasmacytoid dendritic cells: physiologic roles and pathologic states. *Adv Anat Pathol* 2009; 16:392-404.
18. Venugopal, S., Zhou, S., El Jamal, S. M., Lane, A. A., & Mascarenhas, J. (2019). Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm – Current Insights. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. doi:10.1016/j.clml.2019.06.002
19. Leroux D, Mugneret F, Callanan M, et al. CD4 $\beta$ , CD56 $\beta$  DC2 acute leukemia is characterized by recurrent clonal chromosomal changes affecting 6 major targets: a study of 21 cases by the Groupe Français de Cytogénétique Hématologique. *Blood* 2002; 99:4154-9
20. Jardin F, Callanan M, Penther D, et al. Recurrent genomic aberrations combined with deletions of various tumour suppressor genes may deregulate the G1/S transition in CD4 $\beta$ CD56 $\beta$  haematodermic neoplasms and contribute to the aggressiveness of the disease. *Leukemia* 2009; 23:698-707
21. Garnache-Ottou, F., Vidal, C., Biichlé, S., Renosi, F., Poret, E., Pagadoy, M., ... Soret, L. (2019). How should we diagnose and treat blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients? *Blood Advances*, 3(24), 4238–4251. doi:10.1182/bloodadvances.2019000647
22. Shi Y, Wang E. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a clinicopathologic review. *Arch Pathol Lab Med*. 2014 Apr;138(4):564-9. doi: 10.5858/arpa.2013-0101-RS. PMID: 24678689.
23. Tsagarakis, N. J., & Paterakis, G. (2020). Dendritic Cell Leukemia: a Review. *Current Oncology Reports*, 22(6). doi:10.1007/s11912-020-00921-y
24. Garnache-Ottou, Francine et al. “How should we diagnose and treat blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients?.” *Blood advances* vol. 3,24 (2019): 4238-4251. doi:10.1182/bloodadvances.2019000647



25. Pemmaraju N, Kantarjian H, Sweet K, et al. North American Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm Consortium: position on standards of care and areas of need. *Blood*. 2023;141(6):567-578. doi:10.1182/blood.2022017865
26. Marques M, Luz E, Leal M, et al. Neoplasms-associated deaths in HIV-1 infected and non-infected patients in Bahia, Brazil. *Cancer Epidemiol*. 2018;54:133-136. doi:10.1016/j.canep.2018.04.001
27. Levine AM. AIDS-related malignancies: the emerging epidemic. *J Natl Cancer Inst*. 1993 Sep 1;85(17):1382-97. doi: 10.1093/jnci/85.17.1382. PMID: 8350362.
28. A.E. Grulich, X. Wan, M.G. Law, M. Coates, J.M. Kaldor, Risk of cancer in people with aids, *AIDS* 13 (7) (1999) 839–843.
29. Levine AM. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. *Blood* 1992, 80:8±20.
30. Aboulafia DM, Meneses M, Ginsberg S, Siegel MS, Howard WW, Dezube BJ. Acute myeloid leukemia in patients infected with HIV-1. *AIDS*. 2002;16(6):865-876. Xx cmcmn..3333doi:10.1097/00002030-200204120-00006
31. Gill PS, Meyer PR, Parlova Z, Levine AM. B cell acute lymphocytic leukemia in adults. Clinical, morphologic, and immunologic findings. *J Clin Oncol* 1986, 4:737±743
32. Kunitomi, Akane et al. “Acute Promyelocytic Leukemia and HIV: Case Reports and a Review of the Literature.” *Internal medicine (Tokyo, Japan)* vol. 58,16 (2019): 2387-2391. doi:10.2169/internalmedicine.1662-18
33. Faure I, Viallard JF, Mercie P, Bonnefoy M, Pellegrin JL, Leng B. Multiple myeloma in two HIV-infected patients. *AIDS* 1999, 13 :1797±1799.
34. Sabado, R.L.; O’Brien, M.; Subedi, A.; Qin, L.; Hu, N.; Taylor, E.; Dibben, O.; Stacey, A.; Fellay, J.; Shianna, K.V.; et al. Evidence of dysregulation of dendritic cells in primary HIV infection. *Blood* **2010**, 116, 3839–3852. [CrossRef] [PubMed]
35. Donaghy, H.; Gazzard, B.; Gotch, F.; Patterson, S. Dysfunction and infection of freshly isolated blood myeloid and plasmacytoid dendritic cells in patients infected with HIV-1. *Blood* **2003**, 101, 4505–4511. [CrossRef] [PubMed]
36. Wacleche VS, Tremblay CL, Routy JP, Ancuta P. The Biology of Monocytes and Dendritic Cells: Contribution to HIV Pathogenesis. *Viruses*. 2018;10(2):65. Published 2018 Feb 6. doi:10.3390/v10020065
37. Bueno C, Almeida J, Lucio P, Marco J, Garcia R, de Pablos JM, Parreira A, Ramos F, Ruiz-Cabello F, Suarez-Vilela D, San Miguel JF, Orfao A. Incidence and characteristics of CD4(+)/HLA DRhi dendritic cell malignancies. *Haematologica*. 2004 Jan;89(1):58-69. PMID: 14754607.

38. Guru Murthy GS, Pemmaraju N, Atallah E. Epidemiology and survival of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Leuk Res.* 2018;73:21-23.
39. Tauchi, T., Ohyashiki, K., Ohyashiki, J.H., Kawanishi, Y., Kimura, Y., Saito, M., Nakazawa, S., Kawai, Y. & Toyama, K. (1990) CD4 + and CD56 + acute monoblastic leukemia. *American Journal of Hematology*, 34, 228–229.
40. Adachi, M., Maeda, K., Takekawa, M., Hinoda, Y., Imai, K., Sugiyama, S. & Yachi, A. (1994) High expression of CD56 (N-CAM) in a patient with cutaneous CD4-positive lymphoma. *American Journal of Hematology*, 47, 278–282.
41. Brody, J.P., Allen, S., Schulman, P., Sun, T., Chan, W.C., Friedman, H.D., Teichberg, S., Koduru, P., Cone, R.W. & Loughran, T.P. Jr (1995). Acute agranular CD4-positive natural killer cell leukemia: comprehensive clinicopathologic studies including virologic and in vitro culture with inducing agents. *Cancer*, 75, 2474–2483.
42. Grouard G, Rissoan MC, Filgueira L, Durand I, Banchereau J, Liu YJ. The enigmatic plasmacytoid T cells develop into dendritic cells with interleukin (IL)-3 and CD40-ligand. *J Exp Med.* 1997;185(6):1101–1111.
43. Kameoka J, Ichinohasama R, Tanaka M, et al. A cutaneous agranular CD2- CD4 $\beta$  CD56 $\beta$  “lymphoma”: report of two cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol* 1998; 110:478-88.
44. Facchetti F, Jones DM, Petrella T. Blastic plasmacytoid dendritic cells neoplasm. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon France: IARC Press; 2008:146–147. *World Health Organization Classification of Tumours; vol 2*.
45. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391–2405.
46. Collin M, Bigley V. Human dendritic cell subsets: an update. *Immunology* 2018;154:3-20.
47. Rowley DA, Fitch FW. The road to the discovery of dendritic cells, a tribute to Ralph Steinman. *Cell Immunol.* 2012;273(2):95-8. doi: 10.1016/j.cellimm.2012.01.002. Epub 2012 Jan 28. PMID: 22326169.
48. Petrella T, Facchetti F. Tumoral aspects of plasmacytoid dendritic cells: what do we know in 2009? *Autoimmunity.* 2010;43(3):210–4.
49. Sapienza MR, Fuligni F, Agostinelli C, Tripodo C, Righi S, Laginestra MA, et al. Molecular profiling of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm reveals a unique pattern and suggests selective sensitivity to NF- $\kappa$ B pathway inhibition. *Leukemia.* 2014;28(8):1606–16.
50. Pagano L, Valentini CG, Pulsoni A, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell

- neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. *Haematologica* 2013;98:239–246.
51. Julia F, Petrella T, Beylot-Barry M, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: clinical features in 90 patients. *Br J Dermatol.* 2013;169(3):579–58
  52. Sullivan JM, Rizzieri DA. Treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2016; 2016:16-23.
  53. Jegalian AG, Facchetti F, Jaffe ES. Plasmacytoid dendritic cells: physiologic roles and pathologic states. *Adv Anat Pathol* 2009; 16:392-404.
  54. Venugopal, S., Zhou, S., El Jamal, S. M., Lane, A. A., & Mascarenhas, J. (2019). Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm – Current Insights. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia.* doi:10.1016/j.clml.2019.06.002
  55. Leroux D, Mugneret F, Callanan M, et al. CD4(b), CD56(b) DC2 acute leukemia is characterized by recurrent clonal chromosomal changes affecting 6 major targets: a study of 21 cases by the Groupe Français de Cytogénétique Hématologique. *Blood* 2002; 99:4154-9
  56. Jardin F, Callanan M, Penther D, et al. Recurrent genomic aberrations combined with deletions of various tumour suppressor genes may deregulate the G1/S transition in CD4bCD56b haematodermic neoplasms and contribute to the aggressiveness of the disease. *Leukemia* 2009; 23:698-707
  57. Garnache-Ottou, F., Vidal, C., Biichlé, S., Renosi, F., Poret, E., Pagadoy, M., ... Soret, L. (2019). How should we diagnose and treat blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients? *Blood Advances*, 3(24), 4238–4251. doi:10.1182/bloodadvances.2019000647
  58. Shi Y, Wang E. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a clinicopathologic review. *Arch Pathol Lab Med.* 2014 Apr;138(4):564-9. doi: 10.5858/arpa.2013-0101-RS. PMID: 24678689.
  59. Tsagarakis, N. J., & Paterakis, G. (2020). Dendritic Cell Leukemia: a Review. *Current Oncology Reports*, 22(6). doi:10.1007/s11912-020-00921-y
  60. Garnache-Ottou, Francine et al. “How should we diagnose and treat blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients?.” *Blood advances* vol. 3,24 (2019): 4238-4251. doi:10.1182/bloodadvances.2019000647
  61. Pemmaraju N, Kantarjian H, Sweet K, et al. North American Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm Consortium: position on standards of care and areas of need. *Blood.* 2023;141(6):567-578. doi:10.1182/blood.2022017865
  62. Marques M, Luz E, Leal M, et al. Neoplasms-associated deaths in HIV-1 infected and non-infected patients in Bahia, Brazil. *Cancer Epidemiol.* 2018;54:133-136. doi:10.1016/j.canep.2018.04.001
  63. Levine AM. AIDS-related malignancies: the emerging epidemic. *J Natl Cancer Inst.* 1993 Sep 1;85(17):1382-97. doi: 10.1093/jnci/85.17.1382. PMID: 8350362.

64. A.E. Grulich, X. Wan, M.G. Law, M. Coates, J.M. Kaldor, Risk of cancer in people with aids, *AIDS* 13 (7) (1999) 839–843.
65. Levine AM. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. *Blood* 1992, 80:8±20
66. Aboulafia DM, Meneses M, Ginsberg S, Siegel MS, Howard WW, Dezube BJ. Acute myeloid leukemia in patients infected with HIV-1. *AIDS*. 2002;16(6):865-876. doi:10.1097/00002030-200204120-00006
67. Gill PS, Meyer PR, Parlova Z, Levine AM. B cell acute lymphocytic leukemia in adults. Clinical, morphologic, and immunologic findings. *J Clin Oncol* 1986, 4:737±743
68. Kunitomi, Akane et al. “Acute Promyelocytic Leukemia and HIV: Case Reports and a Review of the Literature.” *Internal medicine (Tokyo, Japan)* vol. 58,16 (2019): 2387-2391. doi:10.2169/internalmedicine.1662-18
69. Faure I, Viallard JF, Mercie P, Bonnefoy M, Pellegrin JL, Leng B. Multiple myeloma in two HIV-infected patients. *AIDS* 1999, 13 :1797±1799.
70. Sabado, R.L.; O’Brien, M.; Subedi, A.; Qin, L.; Hu, N.; Taylor, E.; Dibben, O.; Stacey, A.; Fellay, J.; Shianna, K.V.; et al. Evidence of dysregulation of dendritic cells in primary HIV infection. *Blood* **2010**, 116, 3839–3852. [CrossRef] [PubMed]
71. Donaghy, H.; Gazzard, B.; Gotch, F.; Patterson, S. Dysfunction and infection of freshly isolated blood myeloid and plasmacytoid dendritic cells in patients infected with HIV-1. *Blood* **2003**, 101, 4505–4511. [CrossRef] [PubMed]
72. Wacleche VS, Tremblay CL, Routy JP, Ancuta P. The Biology of Monocytes and Dendritic Cells: Contribution to HIV Pathogenesis. *Viruses*. 2018;10(2):65. Published 2018 Feb 6. doi:10.3390/v10020065
73. Uchida, Youhei et al. “Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm in a human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-1) carrier: a coincidental association?.” *European journal of dermatology : EJD* vol. 23,2 (2013): 250-1. doi:10.1684/ejd.2013.1989.
74. Nomburg, Jason et al. “Comprehensive metagenomic analysis of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm.” *Blood advances* vol. 4,6 (2020): 1006-1011. doi:10.1182/bloodadvances.2019001260
75. Guo, Jiang-Hong et al. “Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with skin and bone marrow involvement: Report of three cases.” *World journal of clinical cases* vol. 9,33 (2021): 10293-10299. doi:10.12998/wjcc.v9.i33.10293
76. Chang, Hye Jung et al. “A case of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm initially mimicking cutaneous lupus erythematosus.” *Cancer research and treatment* vol. 42,4 (2010): 239-43. doi:10.4143/crt.2010.42.4.239
77. Cui, Xiao-Bin et al. “A case of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with

ecchymotic lesions on the whole body.” *International journal of clinical and experimental pathology* vol. 7,7 4391-9. 15 Jun. 2014

78. Tao, Li-Li et al. “Azacitidine maintenance therapy for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm allograft: A case report.” *World journal of clinical cases* vol. 12,1 (2024): 136-141. doi:10.12998/wjcc.v12.i1.136
79. Chen, Jinzhi et al. “<sup>18</sup>F-FDG PET/CT findings in a patient with blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm and post-transplant lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplantation: a case report.” *Frontiers in medicine* vol. 10 1258310. 17 Aug. 2023, doi:10.3389/fmed.2023.1258310
80. Jegalian, Armin G et al. “Plasmacytoid dendritic cells: physiologic roles and pathologic states.” *Advances in anatomic pathology* vol. 16,6 (2009): 392-404. doi:10.1097/PAP.0b013e3181bb6bc2
81. Su, Ozlem et al. “A case of CD4+/CD56+ hematodermic neoplasm (plasmacytoid dendritic cell neoplasm).” *Dermatology online journal* vol. 16,4 8. 15 Apr. 2010
82. Piccin, Andrea et al. “Post-transplant lymphoproliferative disease of donor origin, following haematopoietic stem cell transplantation in a patient with blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm.” *Hematological oncology* vol. 30,4 (2012): 210-3. doi:10.1002/hon.2023
83. Nakatsuka, Shin-Ichi et al. “A case of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: cytomorphological findings of the touch imprint specimen of lymph node.” *Diagnostic cytopathology* vol. 41,1 (2013): 67-70. doi:10.1002/dc.21739
84. Flores-Angulo C, Chona Z, Sánchez MA, Salazar M, Hennig H. Neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides variante leucemia aguda: reporte de un caso. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2019;36(2):353-9. doi: <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2019.362.3779>
85. Kato, N et al. “CD2- CD4+ CD56+ hematodermic/hematolymphoid malignancy.” *Journal of the American Academy of Dermatology* vol. 44,2 (2001): 231-8. doi:10.1067/mjd.2001.110897
86. Liang, Xiayuan, and Douglas K Graham. “Natural killer cell neoplasms.” *Cancer* vol. 112,7 (2008): 1425-36. doi:10.1002/cncr.23316
87. Su, Ozlem et al. “A case of CD4+/CD56+ hematodermic neoplasm (plasmacytoid dendritic cell neoplasm).” *Dermatology online journal* vol. 16,4 8. 15 Apr. 2010
88. Liang, Xiayuan, and Douglas K Graham. “Natural killer cell neoplasms.” *Cancer* vol. 112,7 (2008): 1425-36. doi:10.1002/cncr.23316
89. Gurgen, J et al. “CD4+/CD56+ TdT+ haematodermic neoplasm (previously called blastic natural killer cell lymphoma) in a patient with chronic human T-cell leukaemia virus type 1 infection: a previously unreported association.” *The British journal of dermatology* vol. 162,6 (2010): 1395-7. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.09681.x
90. Emi, N et al. “CD4- and CD56-positive T-cell line, MTA, established from natural killer-like T-cell leukemia/lymphoma.” *International journal of hematology* vol. 69,3 (1999): 180-5.
91. Kimura, S et al. “Agranular CD4+CD56+ blastic natural killer leukemia/lymphoma.” *Annals of hematology* vol. 80,4 (2001): 228-31. doi:10.1007/s002770000257

92. Kim, Soo-Zin et al. "CD4+ CD56+ neoplasia: clinical and biological features with emphasis on cytotoxic drug-induced apoptosis and expression of sialyl Lewis X." *Leukemia & lymphoma* vol. 44,2 (2003): 281-9. doi:10.1080/1042819021000029939
93. Falcão, Roberto P et al. "Blastic CD4 NK cell leukemia/lymphoma: a distinct clinical entity." *Leukemia research* vol. 26,9 (2002): 803-7. doi:10.1016/s0145-2126(02)00014-0
94. Chaperot, L et al. "Identification of a leukemic counterpart of the plasmacytoid dendritic cells." *Blood* vol. 97,10 (2001): 3210-7. doi:10.1182/blood.v97.10.3210
95. Yamada, O et al. "Killer T-cell induction in patients with blastic natural killer cell lymphoma/leukaemia: implications for successful treatment and possible therapeutic strategies." *British journal of haematology* vol. 113,1 (2001): 153-60. doi:10.1046/j.1365-2141.2001.02719.x
96. Takeda, Tomohiro et al. "Derivation of leukemic plasmacytoid dendritic cells coexpressing a progenitor cell surface antigen, CD117, without interferon-alpha production." *Asian Pacific journal of allergy and immunology* vol. 25,1 (2007): 91-8.