

TRICOLEUCEMIA.

* Valeria Cristina Cardoso

Resumo: A tricoleucemia é uma doença linfoproliferativa crônica indolente, mais comum em pacientes adultos do sexo masculino. O paciente pode apresentar cansaço, perda de peso, esplenomegalia, pancitopenia e linfocitose relativa e monocitopenia. Em outros casos o paciente pode ser assintomático e descobrir o diagnóstico em um exame de rotina. Manifesta da forma clássica e variante, sendo essa última com pior prognóstico.

Palavras-chave: Tricoleucemia, Hairy cell, Leucemia de células pilosas.

1. Introdução

A tricoleucemia ou conforme é citada nos estudos de (FAGUNDES, XAVIER E SALES, 2013) leucemia de células pilosa (LCP). No trabalho de Fanta e Saven (2008) eles citam a leucemia de células cabeludas (HCL), classificado como um linfoma não-Hodgkin indolente na classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), geralmente se apresenta com a tríade diagnóstica de pancitopenia, esplenomegalia e células circulantes com projeções vilosas citoplasmáticas características. De acordo com Fagundes, Xavier e Sales (2013) em 1958, foi descrita como entidade clínica individualizada, e em 1960 foi denominada "*hairy cell leukemia*" em razão das projeções citoplasmáticas nas células transformadas (células *hairy*). Nesse mesmo estudo eles relatam a uma forma variante de tricoleucemia (LCPv) que diferencia-se clínico-laboratorialmente da forma clássica, e de acordo com a classificação de neoplasias hematológicas da OMS-2008, deve ser considerada separadamente no diagnóstico diferencial.

Para Secioso et al, (2009) é uma única alteração linfoproliferativa que pode mimetizar ou coexistir com outras doenças hematológicas clonais e tem sido associada a desordens autoimunes, por isso, deve ser considerada como alternativa no diagnóstico diferencial de anemia aplásica, síndrome mielodisplásica medular, leucemia crônica de linfócitos ativos, leucemia prolinfocítica B ou mielofibrose idiopática. A publicação de (Salgado et al, 2017) afirma que trata-se de um distúrbio linfoproliferativo das células B caracterizado por esplenomegalia sem linfadenopatia, com presença de linfócitos com citoplasma anormal e infiltrações na medula óssea, fígado e baço. De acordo com Brito Júnior et al, (2011), está associada à punção aspirativa seca da MO decorrente da fibrose reticulínica, além de pancitopenia importante, monocitopenia e suscetibilidade a infecções por *Aspergillus*, *Histoplasma*, *Cryptococcus* e *Pneumocystis carini* e esplenomegalia. Ocasionalmente, pode ocorrer adenomegalia e hepatomegalia em estágios avançados da doença e manifestações cutâneas.

Rudolf-Oliveira et al, (2015) relata que os pacientes com leucemia de células pilosas são tratados com análogos de nucleosídeos, mas esses medicamentos têm uma resposta

*Aluna do curso de pós graduação em Hematologia e Banco de Sangue pela Academia de Ciência e Tecnologia-ACT.
Biomédica pela Faculdade Alfredo Nasser.

reduzida na variante de leucemia de células ciliadas e são até ineficazes em alguns casos. Uma alternativa para esses pacientes é a associação de análogos de nucleosídeos com o anticorpo monoclonal rituximab (anti-CD20). A leucemia de células pilosas foi considerada uniformemente fatal. No entanto, Cannon et al, (2008) os recentes avanços no tratamento, levaram a uma melhora significativa no prognóstico com a obtenção de altas taxas de resposta e remissões duráveis.

O objetivo desta pesquisa bibliográfica é conceituar a tricoleucemia; diagnóstico laboratorial e alterações hematológicas.

2. Materiais e métodos

Este estudo constitui-se de uma revisão da literatura especializada, por meio de pesquisa bibliográfica, com levantamentos de dados através de livros, artigos, publicações em revistas científicas, dissertações. Utilizamos como descritores tricoleucemia, leucemia de células pilosas, *hairy cell leukemia*. Foram pesquisados artigos publicados de 2003 a 2017, que foram selecionados através de busca no banco de dados do Scielo, a partir da Medline e Lilacs. E livros publicados de 2013 a 2016.

3. Epidemiologia

Incide principalmente em adultos, com frequência de 4 a 5 vezes maior no sexo masculino, e 3 vezes maior em caucasianos quando comparados com negros. A idade média de aparecimento é por volta de 52 anos, sendo muito rara em jovens. (FAGUNDES, XAVIER E SALES, 2013).

4. Apresentação Clínica

As manifestações clínicas podem ser sistêmicas, como fraqueza, cansaço, perda de peso e infecções recorrentes secundárias, à granulocitopenia e à monocitopenia (FAGUNDES, XAVIER E SALES, 2013). Os estudos de Melo e Silveira (2013) aborda que como resultado da neutropenia, as infecções bacterianas tornaram-se mais comuns no decorrer da doença.

Por fim, cerca de um quarto dos pacientes são assintomáticos, e nesses casos, a esplenomegalia e/ou citopenias são descobertas acidentais em um exame médico rotineiro. A esplenomegalia é o achado de exame físico mais relevante, podendo ser encontrada em 90% dos pacientes (FAGUNDES, XAVIER E SALES, 2013).

Comumente não é possível aspirar a medula óssea (punção aspirativa seca ou dry tap). Nestes casos, a biópsia de medula óssea é essencial para o diagnóstico. Os principais diagnósticos diferenciais são o linfoma esplênico de células vilosas (LECV) e a tricoleucemia variante (REGO e SANTOS, 2009).

A sobrevivência inferior na HCLv em comparação com os casos típicos de HCL pode refletir a resistência à quimioterapia. (MATUTES, WOTHERSPOON, CATOVSKY, 2003).

5. Diagnóstico

No trabalho de Fanta e Saven (2008) eles relatam que diagnóstico preciso da HCL é essencial e depende da morfologia característica das células periféricas, do padrão imunofenotípico, do exame da morfologia da medula óssea, incluindo deposição de reticulina e coloração citoquímica.

De acordo com Bain, (2015) deve ser feito com outros distúrbios linfoproliferativos, em particular com a forma variante da própria HCL e com o Linfoma Esplênico com Linócitos Vilosos (LELV). As HCL não têm nucléolo proeminente como as células da forma variante e têm citoplasma mais abundantes do que células de LELV.

A célula cabeluda típica é de 1,5 a 2 vezes o tamanho de um linfócito maduro, com um núcleo liso, contornado e redondo, com uma borda de citoplasma texturizado com projeções circunferências semelhantes a cabelos. (FANTA e SAVEN, 2008). Ver (Figura 1).

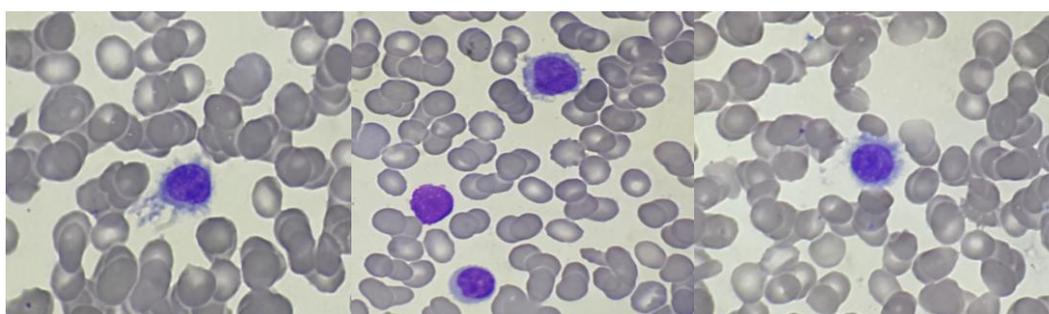


Figura 1. Linfócitos de HCL com citoplasma com projeções circunferências semelhantes a cabelo.
Fonte: Foto tirada na rotina de laboratório de citometria de fluxo. Coloração em Leishman.

O diagnóstico era baseado em uma avaliação morfológica da medula óssea e do sangue periférico, com evidências confirmatórias fornecidas pela coloração citoquímica de células peludas para fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP). Os métodos atuais de

laboratório de diagnóstico dependem menos de TRAP, que é trabalhoso e não pode ser realizado efetivamente em seções de tecidos embebidos em parafina. (WANKO e CASTRO, 2006).

A imunofenotipagem por citometria de fluxo mostrou-se metodologia rápida e precisa e, com a disponibilidade dos anticorpos monoclonais e suas combinações, é ferramenta complementar útil no diagnóstico rápido da HCL (BACAL et al, 2007).

O estudo imunofenotípico identifica células B maduras com forte expressão dos antígenos pan-B (CD19, CD20, e CD22) e que caracteristicamente são positivas para CD11c, CD25, CD103, CD123 e imunoglobulina monoclonal. (FAGUNDES, XAVIER E SALES, 2013).

Para Bacal ET al. 2007 forte expressão antigênica do CD11c e do CD103 é específica de HCL. O CD25 apresenta intensidade fraca a moderada. A HCLv expressa os antígenos pan B e imunoglobulina de superfície, assim como o CD11c e o FMC7 (fraca intensidade) não expressam o CD25 e o CD23. Dos antígenos característicos de HCL, quase sempre um deles está ausente: o CD11c, ou o CD25 ou o CD103 (Figura 2).

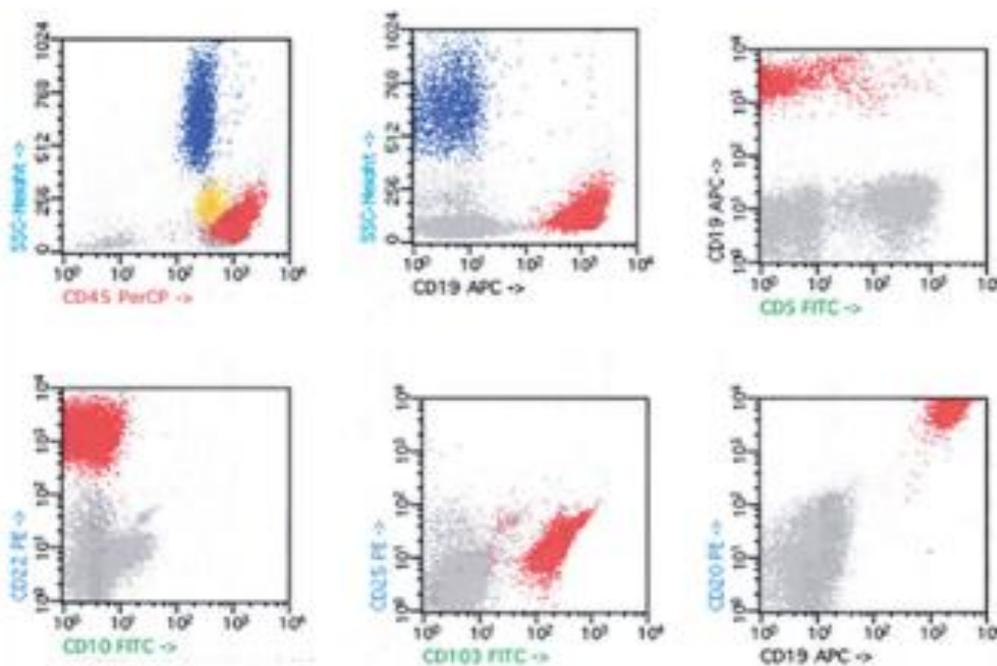


Figura 2. No gráfico revela o resultado da citometria de fluxo. Cabe ressaltar a positividade para o CD103 e para marcadores B (população em vermelho). *Fonte: VILCHEZ, Elmer Humberto Luna (2015).*

Além da imunofenotipagem por citometria de fluxo de acordo com o estudo de Wanko e Castro, (2006) a avaliação diagnóstica requer aspirado / biópsia da medula óssea,

estudos de imagem para avaliar a esplenomegalia se não é palpável no exame físico e na revisão de um hemograma e esfregaço de sangue periféricos.

6. Tratamento da doença

Quando houver indicação de iniciar o tratamento, os análogos das purinas deverão ser a primeira escolha, entretanto o interferon ou a esplenectomia já foram terapias de escolha para esta doença. (MELO e SILVEIRA, 2013). Para Gupta, Malhotra, et al (2005) a esplenectomia pode ser benéfica para respostas parciais duradouras em alguns pacientes e é um bom tratamento paliativo. De acordo com Fagundes, Xavier e Sales (2013) em função da morbimortalidade relacionada ao procedimento, e considerando os excelentes resultados obtidos com terapia padrão com análogos de purina, raramente é indicada.

Segundo Matutes et al, 2003 a HCL variante (HCLv) é resistente, ou apenas parcialmente responsiva, à maioria das formas de quimioterapia, incluindo os análogos da purina que são altamente eficazes na HCL típica.

Cerca de um terço dos pacientes recaem e dois terços deles podem alcançar nova remissão duradoura mediante retratamento com análogos de purina, sendo os melhores resultados quando a recaída ocorre após 12 meses. Nas recaídas precoces, uma estratégia promissora é a terapia combinada (rituximabe com análogo de purina). (FAGUNDES, XAVIER E SALES, 2013).

Uma atualização em 209 pacientes com HCL tratados com cladribina por infusão contínua por 7 dias na dose de 0,1 mg / kg / dia relatou 95% de respostas completas e 5% de respostas parciais, para uma taxa de resposta geral de 100% . (FANTA e SAVEN, 2008).

7. Considerações Finais.

Neste trabalho abordamos a tricoleucemia, através de revisão bibliográfica. Trata -se de uma enfermidade que pode apresentar quadro clínico semelhante a outras doenças linfoproliferativas. A citometria de fluxo desempenha um papel importante no diagnóstico, em alguns casos seu atraso pode acarretar sérias complicações infecciosas podendo levar o paciente a óbito, antes mesmo da definição diagnóstica.

O tratamento e remissão durável são frequentemente alcançados para HCL clássico, enquanto a fraca resposta observada no tipo de variante. Em alguns casos a esplenectomia pode ter respostas satisfatória, pois ainda não existe cura, e a terapia apresenta resistência em um pequeno número de casos, mas a recidiva, é muito comum.

Abstract: Tricholeukemia is an indolent chronic lymphoproliferative disease, more common in adult male patients. The patient may experience tiredness, weight loss, splenomegaly, pancytopenia and relative lymphocytosis and monocytopenia. In other cases, the patient may be asymptomatic and discover the diagnosis on a routine examination. It manifests in the classic and variant form, the latter with a worse prognosis.

Key words: Tricholeukemia, Hairy cell, Hairy cell leukemia.

8. Referências

WANKO SO, de Castro C. Hairy cell leukemia: an elusive but treatable disease. *Oncologist*. 2006;11(7):780-789. doi:10.1634/theoncologist.11-7-780

CANNON T, Mobarek D, Wegge J, Tabbara IA. Hairy cell leukemia: current concepts. *Cancer Invest*. 2008;26(8):860-865. doi:10.1080/07357900801965034

SALGADO V, Ramos MC, Rezende D, Fock RA. Lymphocytes hairy looked: An initial smear finding in the diagnosis of hairy cell leukemia. *J Appl Hematol* 2017;8:39

RUDOLF-OLIVEIRA, Renata Cristina Messores et al. Variante de leucemia de células cabeludas: a importância do diagnóstico diferencial. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter. São Paulo*, v. 37, n. 2, p. 132-135, abril de 2015. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&http://dx.doi.org/10.1016/j.bjhh.2015.01.003>.

Bacal NS, Mantovani E, Grossl S, Nozawa ST, Kanayama RH, Brito ACM, Albers CEM, Guerra JCC, Mangueira CLP. Citometria de fluxo: imunofenotipagem em 48 casos de leucemia de células cabeludas e a relevância das intensidades de fluorescências nas expressões dos anticorpos monoclonais para o diagnóstico. São Paulo. Disponível em http://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/438-Einstein5-2_Online_AO438_pg123-128.pdf

Fanta PT, Saven A. Hairy cell leukemia. *Cancer Treat Res*, 2008;142:193-209.

MATUTES E, WOTHERSPOON A, CATOVSKY D. The variant form of hairy-cell leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2003;16(1):41-56. doi:10.1016/s1521-6926(02)00086-5

GUPTA K, JASMINA A, MALHOTRA P, et al. Hairy cell leukemia-variant--a case report. *Indian J Pathol Microbiol*. 2005;48(3):387-389.

REGO, Eduardo M.; SANTOS, Guilherme A. S.. Papel da imunofenotipagem por citometria de fluxo no diagnóstico diferencial das pancitopenias e das linfocitoses. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, São Paulo, v. 31, n. 5, p. 367-374, 2009. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-

[84842009000500016&lng=pt&nrm=iso](https://doi.org/10.1590/S1516-84842009005000081)>. acesso em 24 jun. 2020. Epub 16-Out-2009. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842009005000081>.

VILCHEZ , Elmer Humberto Luna. Reporte de caso clínico: variante de la leucemia de células peludas. Applied Cancer Research, Chiclayo – Perú, Volume 35, Number 1, 2015.

SECIOSO, Priscilla; CARDOSO, Iane; FRAZÃO, Silvino. Leucemia de células pilosas. Relato de caso. Rev. Bras. Clin Med, Rio de Janeiro, v. 7; p. 66-69, 2009. Disponível em <<files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2009/v7n1/a66-69.pdf>>. Acesso em 24 jun. 2020

Fagundes, CC; Xavier, FD e Sales, MM. Citometria de fluxo aplicações no laboratório clínico e de pesquisa. Tricoleucemia. São Paulo. Editora Atheneu-2013.

Melo, M e Silveira, C. Leucemias e Linfomas. Atlas do Sangue Periférico- Tricolecemia. 2 Edição. Rio de Janeiro. Editora Rúbio-2013.

Bain, BJ. Células Sanguíneas. Um guia prático. Tricoleucemia (Hairy Cell Leukaemia). 5 Edição. Porto Alegre. Editora Artmed-2016.