

Perfil clínico-epidemiológico, critérios diagnósticos e tratamento de pacientes com leucemia de células pilosas no Estado de Pernambuco: análise de 50 casos consecutivos em 12 anos

Clinical-epidemiological profile, diagnostic criteria and treatment of patients with hairy cell leukemia in the State of Pernambuco: analysis of 50 consecutive cases in 12 years

Amanda V. Galindo¹, Ana Claudia S. Torquato¹, Paula C. A. Leitão², Clívia M. B. S. Galindo¹, Cíntia G. F. Machado³

RESUMO

Modelo do estudo: Série de casos. **Importância do problema:** Esse estudo objetiva descrever o perfil clínico-epidemiológico, critérios diagnósticos e tratamento de pacientes com leucemia de células pilosas (HCL - Hairy-cell leukemia,) num serviço de referência em hematologia no Estado de Pernambuco, pois a HCL é uma condição pouco frequente no Estado e quando suspeitada é encaminhada ao serviço de referência no Estado que é a Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE) – Recife/PE, logo um estudo sobre a HCL permitirá elaboração de protocolos de investigação sobre a clínica, diagnóstico precoce e terapêutico de acordo com as características clínicas-epidemiológicas e laboratoriais dos pacientes da região, promovendo uma melhor assistência. **Comentários:** Foi realizado estudo retrospectivo, descritivo, tipo série de casos de todos os pacientes com HCL atendidos no HEMOPE de jan/2002 a abr/2014. Foram analisados 50 casos. A média de idade foi 54,3±12,3 (16% mulheres e 84% homens). Os sinais/sintomas presentes foram tontura, hemorragias, astenia, anorexia, sudorese noturna, infecção recorrente, esplenomegalia, hepatomegalia e adenomegalia. Observou-se macrocitose (22,0%), anemia (88,0%) e plaquetopenia (98,0%). Nos critérios diagnósticos, houve tricoleucócitos no sangue periférico em todos e a reação de fosfatase târtaro-resistente foi positiva em 81,8% dos casos. A biopsia de medula óssea revelou a infiltração de tricoleucócitos em todos e fibrose reticulínica em 92,0% pacientes. No imunofenotipagem, foi constatada: CD11 em 57,1%, CD25 em 89,8%, CD103 em 77,5%, FMC7 81,6%, Kappa em 24,5% e lambda em 18,3% dos pacientes. Como tratamento inicial, foi realizado esplenectomia + interferon (4%), esplenectomia (4%), interferon (35%) e cladribina (58%).

Palavras-chave: Leucemia. Leucemia de Células Pilosas. Antígenos CD11.

1. Médica pela Faculdade de Ciências Médicas de Pernambuco da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE.
2. Acadêmica de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Pernambuco da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE.
3. Professor adjunto da Faculdade de Ciências Médicas de Pernambuco da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE. Médica hematologista e pesquisadora estatutária da Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco – HEMOPE.

Correspondência
Ana Claudia S. Torquato
Av. Gov. Agamenon Magalhães, S/N - Santo Amaro
50100-010. Recife - PE

Recebido em 11/05/2015
Aprovado em 22/03/2016

ABSTRACT

Study's model: series of cases. **Problem's relevance:** Describing the clinical-epidemiological profile, standard diagnostics and hairy cell leukemia's (HCL) treatment inside a reference service of hematology in the state of Pernambuco/Brazil, considering that HCL is a little common condition in the related state that, when suspected, is forwarded to Pernambuco's Foundation of Hematology and Hemotherapy (HEMOPE). Thereby, a study about HCL will permit the elaboration of investigation's protocols about the clinic as well as premature and therapeutic diagnostics, according to the laboratory and clinical-epidemiological characters of the patients of the state of Pernambuco/Brazil, propitiating a better assistance to them. **Comments:** It was realized a retrospective and descriptive study involving all patients with HCL attended at HEMOPE from January 2002 to April 2014. More than 50 (fifty) cases were analysed. The age group was $54,3 \pm 12,3$ (16% women and 84% men). The symptoms verified were dizziness, hemorrhage, asthenia, anorexia, nightly sweat, recurrent infection, splenomegaly, hepatomegaly and adenomegaly. It was observed macrocytosis (22,0%), anemia (88,0%) and thrombocytopenia (98%). In the standard diagnostics, there were hairy cells in the peripheral blood of all patients and the reaction of the phosphatase's tartar resistant was positive in 81,8% of the cases. The bone marrow's biopsy revealed hairy cells infiltration in all patients and reticulin fibrosis in 92,0% of the cases. In the immunophenotyping, was found CD11 in 57,1% of the cases, CD25 in 89,8%, CD103 in 77,5%, FMC7 in 81,6%, Kappa in 24,5% and Lambda in 18,3%. As initial treatment, it was realized splenectomy + interferon (4,0%), splenectomy (4,0%), interferon (3,5%) and cladribine (58,0%).

Keywords: Leukemia. Leukemia, Hairy Cell. Antigens, CD11.

Introdução

A tricoleucemia ou leucemia de células pilosas (HCL - Hairy cell leukemia) é uma neoplasia indolente de pequenas células linfóides B maduras com núcleo oval e citoplasma abundante, com projeções "cabeludas" envolvendo sangue periférico e difusa infiltração da medula óssea e polpa vermelha do baço.¹

A HCL é uma doença rara, compreendendo 2-4% das Leucemias Linfóides, ocorrendo mais frequentemente no sexo masculino (5:1) e apresenta etiologia desconhecida, sendo correlacionada por alguns autores com a exposição à radiação, benzeno, herbicidas e pesticidas.^{2,3} No momento do diagnóstico, os pacientes encontram-se, em sua maioria, com idade de 60 anos em média.²

As suas características clínicas resultam da infiltração da medula óssea, observando-se, clinicamente, sintomas relacionados à anemia, às manifestações hemorrágicas e às infecções bacterianas.⁴ É relatada a ocorrência de esplenomegalia em 90% dos casos e hepatomegalia em 35%.^{4,5,6} A presença de adenomegalia é rara, contudo, relaciona-se com mal prognóstico.⁴ O diagnóstico da HCL é preconizado através de aspectos citomorfológicos,

histopatológicos, imunofenotípicos e citoquímicos das células pilosas, sendo o diagnóstico laboratorial realizado com alguns critérios obrigatórios e confirmatórios.^{7,9}

O tratamento da HCL, atualmente, consiste na administração de análogos de purinas, por produzirem respostas mais completas e duradouras.^{1,2,7} O tratamento cirúrgico empregado é a esplenectomia, que por muito tempo foi o tratamento de escolha, contudo não é efetiva na infiltração da medula óssea, sendo atuante na normalização do sangue periférico.^{1,2,9}

Esse estudo objetiva descrever o perfil clínico-epidemiológico, critérios diagnósticos e tratamento da HCL num serviço de referência em hematologia no Estado de Pernambuco, pois a HCL é uma condição pouco frequente no Estado e quando suspeitada é encaminhada ao serviço de referência no Estado que é a Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE) – Recife/PE, logo um estudo sobre a HCL permitirá elaboração de protocolos de investigação sobre a clínica, diagnóstico precoce e terapêutico de acordo com as características clínicas-epidemiológicas e laboratoriais dos pacientes da região, promovendo uma melhor assistência

Metodologia

Estudo retrospectivo e descritivo do tipo série de casos, realizado na Unidade de Laboratórios Especializados (UNILABE) da Fundação HEMOPE em Recife-PE com pacientes de todas as idades e de ambos os sexos com diagnóstico de HCL por critérios clínicos associados aos laboratoriais (confirmatórios e obrigatórios) no período de janeiro de 2002 a abril de 2014 com o objetivo de analisar o perfil clínico-epidemiológico, critérios diagnósticos e tratamento da HCL no Estado de Pernambuco.

Para o diagnóstico laboratorial da HCL foi utilizada a reação citoquímica para a fosfatase ácida tartarato-resistente (FART) como teste obrigatório que consiste na positividade das células leucêmicas.^{2,6}

Já os testes confirmatórios constituem na demonstração na medula óssea de infiltrado por células HCL e fibrose reticulínica.³ A medula óssea encontra-se com hiperplasticidade, com infiltração por células leucêmicas de forma difusa ou focal.^{2,3} Essa infiltração reside de células mononucleares espaçadas pela abundância e a retração do citoplasma, sendo possível a observação, em alguns casos, de hipoplasia de medula óssea.^{6,8}

A imunofenotipagem refere presença de imunofenótipos típicos com proliferação B monoclonal de CD11, CD25 e CD103.^{3,6,8} Na Fundação HEMOPE, foram utilizados todos os marcadores da imunofenotipagem, exceto a anexina A1, mesmo sendo o marcador mais específico em questão por não estar disponível no serviço.

Os dados foram coletados de prontuários de todos os casos diagnosticados no período (nenhum caso foi excluído), buscando as seguintes variáveis: idade, sexo, raça/cor, características clínicas (anemia e suas manifestações, manifestações hemorrágicas, esplenomegalia, hepatomegalia e infecções bacterianas), características laboratoriais (macrocitose, neutropenia, monocitopenia, plaquetopenia), critérios diagnósticos obrigatórios e confirmatórios e conduta terapêutica.

As informações obtidas foram catalogadas num sistema de banco de dados do programa EXCEL® e, posteriormente, submetidas à avaliação estatística. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação HEMOPE com parecer nº 011/2013.

Resultados

Foram analisados 50 prontuários, sendo todos adultos, não havendo nenhum paciente pediátrico (0 a 14 anos). A média de idade foi de 54,3±12,3 anos (extremos de 29 e 75 anos). Quanto ao sexo, 08 (16,0%) eram do sexo feminino e 42 (84,0%) do sexo masculino. Em relação à raça/cor, 58,0% foram pardos e 42,0% brancos.

No que diz respeito ao grau de instrução 59,5% apresentaram 1º grau incompleto. Quanto à exposição a produtos químicos (radiação, benzeno, herbicidas e pesticidas), não houve relato em nenhum caso.

Os sinais e sintomas que os pacientes apresentaram na ocasião do diagnóstico foram tontura (objetiva ou subjetiva), hemorragias (epistaxe, gengivorragia, hematomas e petéquias), astenia, anorexia, sudorese noturna, edema em membros inferiores, infecção (recorrentes de qualquer sítio), esplenomegalia, hepatomegalia e adenomegalia. Não foi interrogada a ocorrência de febre (Tabela 1).

Tabela 1: Sinais e sintomas na ocasião do diagnóstico.

	Nº	%
Edema em membros inferiores	01	2
Sudorese noturna	01	2
Adenomegalia	05	10
Tontuta	07	14
Hemorragias	15	30
Anorexia	16	32
Infecção	18	36
Hepatomegalia	18	36
Astenia	22	44
Esplenomegalia	37	74

Na análise laboratorial dos índices hematimétricos observou-se dados típicos da tendência a pancitopenia (Tabela 2).

Tabela 2: Exames laboratoriais.

	Valor médio
Hemoglobina	8,8±2,6 g/dl
Hemácias	3.055±941x10 ⁹ /mm ³
VCM	95,1±8,4 fl
Plaquetas	61,8±33,8x10 ³ /mm ³
Leucócitos	2,6±2,6x10 ³ /mm ³

Quanto aos critérios diagnósticos, foi observada a presença de tricoleucócitos no sangue periférico em todos os pacientes do estudo. A reação de fosfatase tártaro-resistente (FART) foi realizada em apenas 11 pacientes, sendo positiva em 09 (81,8%).

A biopsia de medula óssea revelou a infiltração de tricoleucócitos em todos os pacientes e fibrose reticulínica em 46 (92,0%) casos. O estudo imunofenotípico foi realizado em 49 pacientes (houve erro na amostra de 01 dos casos, ficando o mesmo sem esse critério no diagnóstico), sendo constatada a expressão do CD11 em 28 pacientes (57,1%), do CD25 em 44 pacientes (89,8%), do CD103 em 38 pacientes (77,5%), do FMC7 em 40 pacientes (81,6%), do Kappa em pacientes (24,5%) e do lambda em pacientes (18,3%) (Tabela 3).

Tabela 3: Estudo imunofenotípico confirmatório realizado.

	N	%
CD11	28	57,1
CD25	44	89,8
CD103	38	77,5
FMC7	40	81,6
Kappa	12	24,5
Lambda	09	18,3

Quanto à opção terapêutica no momento do diagnóstico, a escolha principal foi pela cladribina em 58% dos casos (Tabela 4).

Tabela 4: Opção terapêutica no momento do diagnóstico.

	N	%
Esplenectomia + interferon	02	4,0
Esplenectomia	02	4,0
Interferon	17	35,0
Cladribina	29	58,0

Discussão

As publicações existentes sobre a HCL são na sua grande maioria relatos de casos e estudos de pequenas séries, haja vista a grande dificuldade de

realização de estudos maiores com uma doença pouco frequente como é o caso da HCL, tendo assim grande relevância as pequenas séries realizadas em serviços de referência em hematologia e hemoterapia, como é o caso da Fundação HEMOPE.

A idade média na ocasião do diagnóstico da HCL diagnóstico encontrada no nosso estudo foi $54,3 \pm 12,3$ anos com razão de (M/F) de 5,2/1, idade próxima ao encontrado em outras séries que relataram idade média de 53 anos, porém com razão de sexo (M / F) de 2,3^{1p}. No entanto, Galani, K.S. et al, 2012, encontrou idade média de 47 anos (variação de 26-67 anos) e razão dos M/F de 6:1, essa última mais próxima do que encontramos em nosso estudo.¹¹

Os sintomas/sintomas mais frequentes encontrados por Galani, K.S. et al, 2012, foram fraqueza (80%), febre (56%), sangramentos (20%) e esplenomegalia (92%), sendo compatível com nosso estudo no qual ocorreu maior frequência de esplenomegalia (74%), astenia (44%), hepatomegalia (36%), infecção recorrente (36%), anorexia (32%) e Hemorragias (30%).¹¹ Podemos caracterizar como uma falha do nosso estudo o não questionamento de febre.

Quanto aos critérios diagnósticos, não foi possível realizar alguns teste em certos pacientes (por questões técnicas na maioria das vezes) como a FART, o que não comprometeu o diagnóstico com os critérios padronizados. O histopatológico da biópsia de medula óssea foi positivo em todos os casos do nosso estudo, reforçando a importância desse critério diagnóstico já enfatizado na literatura.¹ A análise citomorfologica de amostras de sangue periférico e aspirado medular na maioria dos casos já sugerem o diagnóstico, devido a pancitopenia associada à morfologia linfocitária característica.

Observou-se neste levantamento que o diagnóstico foi confirmado em uma media de 30 dias após ingresso ao serviço, sendo este um dado positivo, pois o atraso em seu diagnóstico pode levar a complicações infecciosas ou eventos traumáticos esplênicos que comprometem a sobrevivência.^{2,9,11}

A maioria dos pacientes desta série teve como opção terapêutica inicial a cladribina e o interferon, estando em menor frequência de escolha a esplenectomia e terapia combinada com esplenectomia e interferon. Essa escolha terapêutica foi um achado satisfatório quanto ao tratamento dos pacientes

na Fundação HEMOPE, pois tem sido descrito resposta promissora com o interferon (chegando a 80%), porém com período limitado dessa resposta satisfatória, ao contrário da cladribina que apresenta resposta duradoura, mas com índices de recidiva chegando a 40% em quatro anos de tratamento, bem como aumento do risco de outros tipos de câncer, especialmente Linfoma de Hodgkin e Linfoma não Hodgkin.^{2,9,12,13}

Atualmente, os quimioterápicos modernos são preteridos em detrimento da esplenectomia que pode resultar em um grande número de citopenias, além das implicações inerentes a um procedimento terapêutico invasivo, sendo reservada para os casos em que não há infiltração da medula óssea.^{10,13,14} No nosso estudo todos os pacientes apresentaram infiltração de medula óssea, não sendo, portanto, a esplenectomia uma boa escolha terapêutica nesse grupo.¹³

Conclusão

Nesta série de cinquenta casos, coletados ao longo de 12 anos, em instituição da região Nordeste do Brasil, a apresentação clínico-epidemiológica e laboratorial da tricoleucemia foram semelhantes a de outros relatos brasileiros.^{12,14} Embora a leucemia de células pilosas seja um diagnóstico raro, deve ser pensado no diagnóstico diferencial de outras alterações linfoproliferativas.

O fármaco de primeira linha é a cladribina, com poucos casos resistentes, devendo ser avaliada individualmente sua indicação pelo elevado risco de recidiva e segundo tipo de câncer. Um seguimento de longo prazo para segundo câncer é muito importante, mas sua ocorrência não foi registrada nesta casuística até o final da coleta de dados por dificuldades metodológicas, ficando como sugestão para estudos futuros.

Referências

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues: IARC WHO Classification of Tumours. 4. ed. Eua: Lyon; v.2; 2008, p.350-9.
2. Figueredo SJT. Diagnostico anatomopatológico de las leucemias A células peludas en el Paraguay: Anatomopathological diagnosis of hairy cell leukemias in Paraguay. Mem Inst Investig Cienc Salud. , 2003;2:5-19.
3. Silva LV, Bueno TM. Tricoleucemia: experiência da Santa Casa São Paulo. Rev Bras Hematol Hemoter. 2011;33:131-2.
4. Vasconcelos RLV, Souza KNC, Brito AE, Neves, MAB, Machado CGF. Tricoleucemia variante: relato de caso. Rev Bras Hematol Hemoter. 2011;22:132.
5. Brito Junior LC, Barbosa SR, Francês LTM. Relato de caso de leucemia de células pilosas. J Bras Patol Med Lab. 2011; 47: 603-6.
6. Matute E, Wotherspoon W, Brito BV, Catovsky D. The natural history and clinic-pathological features of the variant form of hairy cell leukemia. Leukemia. 2001;15:184-6.
7. Zerbini MCN. Exame imuno-histoquímico na biópsia de medula óssea: uma importante ferramenta complementar à morfologia. J Bras Patol Med Lab. 2011; 47: 635-42.
8. Ya-in C, Brandwein J, Pantalony D, Chang H. Hairy cell leukemia variant with features of intrasinusoidal bone marrow involvement. Arch Pathol Lab Med. 2005;129:395-8.
9. Grever MR. How I treat hairy cell leukemia. Blood. 2010;115:21-8.
10. Damaj G, Kuhnowski F, Marolleau JP, Bauters F, Leleu X, Yakoub-Agha I. Risk factors for severe infection in patients with hairy cell leukemia: a long-term study of 73 patients. Eur J Haematol. 2009;83:246-50.
11. Galani KS, Subramanian PG, Gadage VS, Rahman K, Ashok Kumar MS, Shinde S, et al. Clinico-pathological profile of Hairy cell leukemia: Critical insights gained at a tertiary care cancer hospital. Indian J Pathol Microbiol. 2012;55:61-5.
12. Secioso P, Cardoso I, Frazão S. Leucemia de células pilosas. Relato de caso. Rev Bras Clin Med. 2009;7:66-9.
13. Dearden CE, Matutes E, Hilditch LB, Swansbury GJ, Catovsky D. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukaemia after treatment with pentostatin or cladribine. Br J Haematol. 1999;106:515-9.
14. Cunha-Júnior AD, Bueno AG, Paula LE, Clarindo MV, Gerhardt J. Tricoleucemia: opções de tratamento, ênfase no regime ambulatorial. Rev Bras Oncologia Clínica. 2005;2:29-30.