

# Importancia de la integración clínica, hallazgos morfológicos e inmunofenotipo por citometría de flujo en el diagnóstico de leucemia de células peludas: informe de tres casos

## Importance of clinical integration, morphological findings and immunophenotyping by flow cytometry in hairy cell leukemia diagnosis: Three cases report

Litzy Gisella Bermudez-Liscano,<sup>1</sup> Ana Yaneth Salazar-Vargas,<sup>2</sup> Niyireth Peñaloza-Castañeda,<sup>3</sup> Alba Myriam Campos-Arenas,<sup>3</sup> Mercedes Olaya-Contreras<sup>2</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** La leucemia de células peludas es una neoplasia linfoproliferativa de linfocitos B maduros, que puede infiltrar la médula ósea o el bazo. Representa el 2% de las leucemias linfoides y los hallazgos iniciales de laboratorio clínico incluyen desde citopenias hasta pancitopenia. El análisis morfológico y el patrón típico de infiltración de la médula ósea y el perfil inmunofenotípico incluye la expresión de CD11c, CD103, y CD25.

**CASO CLÍNICO:** Se exponen tres casos de pacientes diagnosticados con leucemia de células peludas, con infecciones asociadas y larga evolución de la enfermedad, a quienes se prescribió cladribina y rituximab, con reacción satisfactoria. El diagnóstico incluyó la integración de análisis clínicos, morfo-patológicos, inmunofenotípicos y moleculares.

**CONCLUSIONES:** La identificación de factores de riesgo y el diseño del estudio médico dependen de la notificación y vigilancia de pacientes con leucemia de células peludas, además de la inclusión de pruebas moleculares que permitan el seguimiento específico y la obtención de datos pronósticos y blancos terapéuticos para la mutación de BRAF.

**PALABRAS CLAVES:** Leucemia de células peludas; neoplasia linfoproliferativa; linfocitos B maduros; médula ósea; bazo; cladribina; rituximab; factores de riesgo; BRAF.

### Abstract

**BACKGROUND:** Hairy cell leukemia is a lymphoproliferative neoplasm of mature B cells, which can infiltrate the bone marrow or spleen. It represents 2% of lymphoid leukemias and initial clinical laboratory results range from cytopenias to pancytopenia. Morphological analysis and typical pattern of bone marrow infiltration and immunophenotypic profile includes expression of CD11c, CD103, and CD25.

**CLINICAL CASE:** Three cases of patients diagnosed with hairy cell leukemia, with associated infections and long evolution of the disease, who were prescribed cladribine and rituximab, with satisfactory reaction, are presented. The complete diagnosis included: clinical, morpho-pathological, immuno-phenotypic and molecular analyses.

**CONCLUSIONS:** The identification of risk factors and the design of the medical study depend on the notification and surveillance of patients with hairy cell leukemia, in addition to the inclusion of molecular tests that allow specific monitoring and the obtaining of prognostic data and therapeutic targets for the BRAF mutation.

**KEYWORDS:** Hairy cells leukemia; Lymphoproliferative neoplasm; Mature B lymphocytes; Bone marrow; Spleen; Cradribine; Rituximab; Risk factors; BRAF.

<sup>1</sup> Pontificia Universidad Javeriana, Instituto de Genética Humana, Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Departamento de Patología.

<sup>3</sup> Servicio de Citometría de Flujo.

Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

**Recibido:** mayo 2021

**Aceptado:** febrero 2022

### Correspondencia

Litzy Gisella Bermudez Liscano  
litzy\_bermudez@javeriana.edu.co

**Este artículo debe citarse como:** Bermudez-Liscano LG, Salazar-Vargas AY, Peñaloza-Castañeda N, Campos-Arenas AM, Olaya-Contreras M. Importancia de la integración clínica, hallazgos morfológicos e inmunofenotipo por citometría de flujo en el diagnóstico de leucemia de células peludas: informe de tres casos. Patología Rev Latinoam 2022; 60: 1-9. <https://doi.org/10.24245/patrl.v60id.5718>

## ANTECEDENTES

La leucemia de células peludas es una neoplasia caracterizada por la proliferación anormal de linfocitos B maduros de memoria, coexistentes en la médula ósea, el bazo y la sangre periférica en la mayoría de los casos.<sup>1,2</sup> La incidencia de la enfermedad es de 0.32 casos por cada 100,000 habitantes y es cinco veces más frecuente en hombres que en mujeres.<sup>3</sup> Los síntomas más comunes son: astenia, hemorragia, esplenomegalia e infecciones recurrentes; pocos casos manifiestan trastornos neurológicos y óseos.<sup>4</sup>

Puesto que los signos y síntomas son poco específicos, los estudios de laboratorio y de hemato-patología son decisivos para establecer el diagnóstico. Durante el análisis de frotis de sangre periférica y biopsia de médula ósea es posible identificar, morfológicamente, las células patológicas por las proyecciones citoplasmáticas, que hacen referencia a su nombre: "células pilosas o peludas". En algunos casos, la morfología celular no logra esclarecer la diferencia entre leucemia de células peludas, linfoma de la zona marginal esplénico, linfoma difuso de células pequeñas B de la pulpa roja esplénica o leucemia no clasificable; por lo tanto, se requiere la correlación mediante la citometría de flujo, donde se identifica el perfil inmunofenotípico clásico de leucemia de células peludas por marcadores moleculares: CD45, CD19, CD20, CD11c, CD103 y CD25, evidenciando un componente monoclonal de las cadenas de inmunoglobulina.<sup>5</sup> Adicionalmente, la anexina-A1 (determinada por inmunohistoquímica) y las pruebas moleculares (para detectar la mutación BRAF-V699E) contribuyen con el diagnóstico diferencial.<sup>2</sup>

En la actualidad, la información acerca de la incidencia y los reportes de caso de leucemia de células peludas en Latinoamérica es escasa, y en los últimos 10 años se han reportado pocos pacientes con esta patología.<sup>6-9</sup> Por tratarse de

una enfermedad poco frecuente y en constante estudio, cobran importancia los reportes de caso donde se describan las características clínicas, el tratamiento y diagnóstico integral por áreas de laboratorio clínico y patología, que permitan ampliar la información de las manifestaciones y el curso del trastorno.

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

Paciente masculino de 58 años, con antecedente de tabaquismo de 30 años (consumo de dos paquetes de cigarrillos anuales) y tuberculosis latente en tratamiento. Acudió al servicio médico en agosto de 2011 con síndrome febril, adinamia, anorexia y organomegalia. El cuadro hemático reveló bicitopenia. Se llevó a cabo un aspirado de médula ósea para el análisis por citometría de flujo, con hallazgos de linfocitos B del 22% monoclonales (sIgKappa-,sIgLambda+) maduros (CD45+, CD19+, CD20+ CD10-), con expresión fuerte y homogénea de CD25, CD11c, CD103 y CD200+. Después del estudio completo de extensión, se estableció el diagnóstico de leucemia de células peludas. Se inició la quimioterapia con cladribina durante 7 días. Además, manifestó coleditis sin colecistitis, complicación infecciosa de candidiasis esofágica, por lo que recibió un fármaco tetraconjugado para la tuberculosis, con previa prueba de tuberculina de 8 mm. Dos meses después del diagnóstico se efectuó un nuevo mielograma, que evidenció hiperplasia eritroide. El inmunofenotipo reveló 1.7% de linfocitos B monoclonales con normalización del hemograma. El paciente continuó en seguimiento cada 6 meses. En junio de 2014 tuvo enfermedad mínima residual negativa y el hemograma dentro de los valores normales, con estado clínico asintomático.

En 2019 ingresó al servicio médico por astenia, tos recurrente, esplenomegalia y pancitopenia; durante la hospitalización tuvo derrame pleural

izquierdo, de tipo exudado neutrofílico, con estudio para bacilos ácido alcohol resistentes en el líquido pleural. Se realizó el inmunofenotipo de biopsia de médula ósea compatible con recaída de la leucemia de células peludas (linfocitos B patológicos monoclonales lambda del 25%, CD19+, CD20+, CD45+, Kappa-, Lambda+, CD38+ débil, CD25+, CD103+, CD11c+, CD10-). La biopsia mostró la médula ósea limitada, con infiltración intersticial (90%) por leucemia de células peludas. El estudio de inmunohistoquímica mostró positividad del infiltrado para CD20 y CD11c y negatividad para CD5 y CD10; además de fibrosis reticulínica grado 2. Se inició un nuevo ciclo de cladribina (5.6 mg/m<sup>2</sup>) durante 5 días y un mes después con rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) semanalmente, por 8 dosis. Desde el momento del diagnóstico y durante el seguimiento se identificaron infecciones por *Blatocystis sp* durante el análisis de coprológico, colecistitis gangrenosa e infección por *Helicobacter pylori*, por lo que recibió el tratamiento respectivo. En junio de 2020 continuó en seguimiento, con trombocitopenia (recuento mayor de 100,000 plaquetas/uL), linfopenia, sin esplenomegalia, con evolución clínica estable.

## Caso 2

Paciente masculino de 46 años, sin antecedentes de importancia clínica, quién acudió al servicio médico en noviembre de 2008 con dolor abdominal tipo cólico y bicitopenia. Después de los análisis iniciales se sospechó síndrome mielodisplásico, déficit carencial y urolitiasis. El mielograma reveló linfocitosis marcada, con disminución significativa del resto de las líneas hematopoyéticas, compatible con algún síndrome linfoproliferativo crónico. En enero de 2009 presentó astenia y esplenomegalia, por lo que fue enviado al servicio de Hematología, por leucopenia con inversión del recuento diferencial y trombocitopenia menor de 100,000 plaquetas/uL; el mielograma evidenció linfocitosis marcada (90%), con linfocitos de aspecto tumoral. El aná-

lisis de inmunofenotipo por citometría de flujo reveló 58% de linfocitos B monoclonales (slgKappa-,slgLambda+) grandes (CD19+,CD20+slgM+), maduros (CD10-,CD45+), con expresión fuerte y homogénea de CD25, CD11c y CD103. El resultado fue compatible con el diagnóstico de leucemia de células peludas. Se inició quimioterapia con cladribina: 0.01mg/kg diarios durante 7 días. En noviembre del mismo año se realizó un estudio de control por citometría de flujo de médula ósea que mostró persistencia de los linfocitos B patológicos del 1%. En noviembre de 2014 manifestó leucopenia y trombocitopenia progresivas; la biopsia de médula ósea confirmó la recaída de leucemia de células peludas, con infiltración difusa de células linfoides y citoplasma amplio. El estudio de inmunohistoquímica confirmó el diagnóstico. Se inició un nuevo ciclo de cladribina, con 0.01mg/kg diarios durante 7 días, con adecuada reacción al tratamiento; de esta forma se consideró en remisión. En diciembre de 2019 presentó anemia severa y la biopsia de médula ósea reveló infiltración intersticial, con 98% de células patológicas morfológica e inmunofenotípicamente compatibles con leucemia de células peludas (CD20+, CD11C+), además de fibrosis reticulínica grado 2, con mínima hematopoyesis residual de las tres líneas. Recibió cladribina y un mes después rituximab. En junio de 2020, el hemograma mostró valores normales en el recuento celular y el análisis de mutación BRAF en muestra de tejido en parafina resultó positivo para la mutación V600E en estado heterocigoto (V/E). Hoy día continúa en seguimiento.

## Caso 3

Paciente masculino de 62 años, con antecedente de diabetes mellitus tipo 2, en tratamiento; hipertensión arterial y úlcera gástrica perforada. Fue enviado al servicio médico en octubre de 2019 con cuadro clínico de adinamia e hiporexia de un mes de evolución. El cuadro hemático reveló pancitopenia; el mielograma informó:

línea granulocítica disminuida y línea eritroide aumentada, ambas con cambios megaloblásticos y asincronía núcleo-citoplasma; se identificaron linfocitos patológicos del 15.4%, medianos, con moderada relación núcleo-citoplasma, citoplasma basófilo con prolongaciones y cromatina ligeramente condensada. El análisis por citometría de flujo de la médula ósea evidenció linfocitos B patológicos monoclonales del 11% (sIgKappa+, sIgLambda-) maduros (CD45+, CD19+, CD20+ CD10-), con expresión fuerte y homogénea de CD25, CD11c, CD103 y CD200, compatible con leucemia de células peludas. Este resultado se correlacionó con los hallazgos morfológicos en la biopsia de médula ósea, que resultó con hiper celularidad infiltración intersticial (90%) por leucemia de células peludas, mínima hematopoyesis residual de las tres líneas (10%) y fibrosis reticulínica grado 2. Adicionalmente, se documentó bacteriemia por *Streptococcus agalactiae* (grupo B) con respectivo tratamiento. En junio de 2020, el paciente fue enviado para tratamiento extrahospitalario y seguimiento de la leucemia de células peludas.

## DISCUSIÓN

Durante el estudio de pacientes con leucemia de células peludas se han identificado contextos epidemiológicos multifactoriales, además de la edad y el género.<sup>10</sup> La incidencia de la enfermedad varía según el origen étnico, por ejemplo, en orden de frecuencia afecta a los caucásicos, seguido de los asiáticos, africanos y árabes.<sup>11,12</sup> Así mismo, los reportes anuales difieren del sitio geográfico, con mayores informes anuales en países de Europa del norte, sobre todo Suecia (10 casos por millón de habitantes al año),<sup>13</sup> seguido de otros sitios, como Estados Unidos y el Reino Unido, con un promedio de 3 a 4 casos por millón de habitantes al año;<sup>14</sup> mientras que en Israel y China se reportan de 0.3 a 1.6 casos por millón de habitantes al año.<sup>15</sup> Particularmente se han asociado factores ambientales relacionados con el estilo de vida en pacientes con leucemia de células peludas, pese

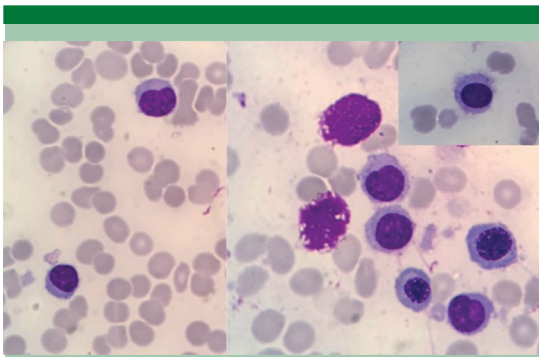
a la poca información reportada, esta sugiere un mayor riesgo de la enfermedad en ganaderos o individuos expuestos a pesticidas, productos derivados del petróleo, diesel y radiación ionizante;<sup>16</sup> patrón que también se ha identificado en México, en el que la proporción de pacientes diagnosticados con leucemia de células peludas es significativamente mayor en la región norte del país, con una frecuencia más alta en personas dedicadas a las actividades agrícolas, comparada con las regiones central o sudoriental.<sup>17</sup> Para el año 2014, mediante un metanálisis, se consideraron dos variables importantes en pacientes con diagnóstico de leucemia de células peludas, es decir, se observó mayor riesgo por exposición a la agricultura y menor riesgo de exposición al tabaco, lo que respalda un origen multifactorial.<sup>18</sup> Los pacientes expuestos en este reporte de casos comparten características epidemiológicas similares a los reportados en la bibliografía: sexo y edad (media de 55 años). Durante el interrogatorio clínico no reportaron actividad laboral relacionada con la agricultura. En cuanto a los antecedentes clínicos de importancia, en los casos descritos se destacan alteraciones crónicas (diabetes tipo 2 e hipertensión arterial), que anteriormente se han informado de bajo riesgo para padecer leucemia de células peludas en estudios de casos y controles.<sup>19</sup>

De acuerdo con el último consenso de diagnóstico y tratamiento de leucemia de células peludas,<sup>20</sup> la sospecha clínica inicia con la identificación de adinamia, astenia, hiporexia y esplenomegalia en la mayoría de los casos. Los tres pacientes del estudio manifestaron estos síntomas (**Cuadro 1**); a excepción de la esplenomegalia en el tercer caso, considerado una manifestación atípica.<sup>21</sup> La evaluación inicial incluyó la identificación de pancitopenia mediante cuadro del hemático y recuento diferencial en frotis de sangre periférica, lo que permitió diferenciar morfológicamente las células leucémicas, caracterizadas posteriormente mediante el mielograma. **Figura 1**

**Cuadro 1.** Características clínicas y diagnóstico de los pacientes

Variables	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Sexo	Masculino	Masculino	Masculino
Edad (años)	58	46	62
Antecedentes de importancia clínica	Tabaquismo de 30 años (consumo de dos paquetes anuales) y tuberculosis latente (en tratamiento)	Ninguno	Diabetes tipo 2 (en tratamiento), hipertensión arterial y ulcera gástrica perforada
Signos y síntomas	Fiebre, astenia, adinamia, caquexia, anorexia y organomegalia	Dolor abdominal tipo cólico, astenia, adinamia y esplenomegalia	Astenia, adinamia e hiporexia
Hemograma	Bicitopenia (leucopenia y trombocitopenia)	Bicitopenia (leucopenia y trombocitopenia)	Pancitopenia
Mielograma	Linfocitos con morfología de células peludas 25.2%	Linfocitosis marcada (90%), linfocitos de aspecto tumoral	Línea granulocítica disminuida, línea eritroide aumentada, con linfocitos patológicos del 15.4%
Imunofenotipo	Linfocitos B monoclonales lambda 22%	Linfocitos B monoclonales lambda+ 58%	Linfocitos B monoclonales kappa+ 11%
	Kappa-	Kappa-	Lambda -
	CD19+	CD19+	CD19+
	CD20+	CD20+	CD20+
	CD45+	CD45+	CD45+
	99.3% CD10- (0.7% CD10+)	CD10-	CD10+
	CD11c+	CD11c++	CD11c+
	CD25+	CD25+	CD25+
	CD103+	CD103+	CD103+
	CD200+	-	CD200+
Biopsia de médula ósea	Médula ósea limitada, normocelular, con infiltración intersticial (90%) por leucemia de células peludas. Mínima hematopoyesis residual de las tres líneas celulares.	Médula ósea limitada, ligeramente hipocelular, con infiltración intersticial (98%) por leucemia de células peludas. Mínima hematopoyesis residual de las tres líneas celulares.	Médula ósea adecuada, hipercelular, compatible con infiltración intersticial (90%) por leucemia de células peludas. Mínima (10%) hematopoyesis residual de las tres líneas, con predominio de la serie eritroide.
Inmunohistoquímica	CD20, CD11c(focal): Positivos. CD5 y CD10: negativos	CD20: Positivo en el 98% de la celularidad CD11c: positivo	CD20 y CD10: Positivos en el 90% de la celularidad. CD5, CD23 y CiclinaD1: Negativos. CD25, CD11c y Anexina: No valorables
Trama reticular	Fibrosis reticulínica grado 2.	Fibrosis reticulínica grado 2.	Fibrosis reticulínica grado 2.
Estudios moleculares	Cariotipo normal No se encontraron estudios moleculares para la mutación V600E	Cariotipo normal Muestra <b>positiva</b> para la mutación V600E en estado heterocigoto (V/E) <b>en biopsia de tejido</b>	Cariotipo normal No se encontraron estudios moleculares para la mutación V600E

Infecciones asociadas	Tuberculosis, candidiasis esofágica, infección por <i>Blatocystis sp</i> y <i>Helicobacter pylori</i> .	Infección de vías urinarias	Bacteriemia por <i>Streptococcus agalactiae</i> (grupo B)
Tratamiento	Inicial: cladribina (0.01 mg/kg/día) durante 7 días Después de la recaída: rituximab (375 mg/m <sup>2</sup> ) semanalmente por 8 dosis	Inicial: cladribina (0.01 mg/kg/día) durante 7 días Después de la recaída: rituximab (375 mg/m <sup>2</sup> ) semanalmente por 8 dosis	No reportado en la institución
Recaída	8 años después del primer tratamiento	5 y 10 años después del primer tratamiento	No reportado en la institución



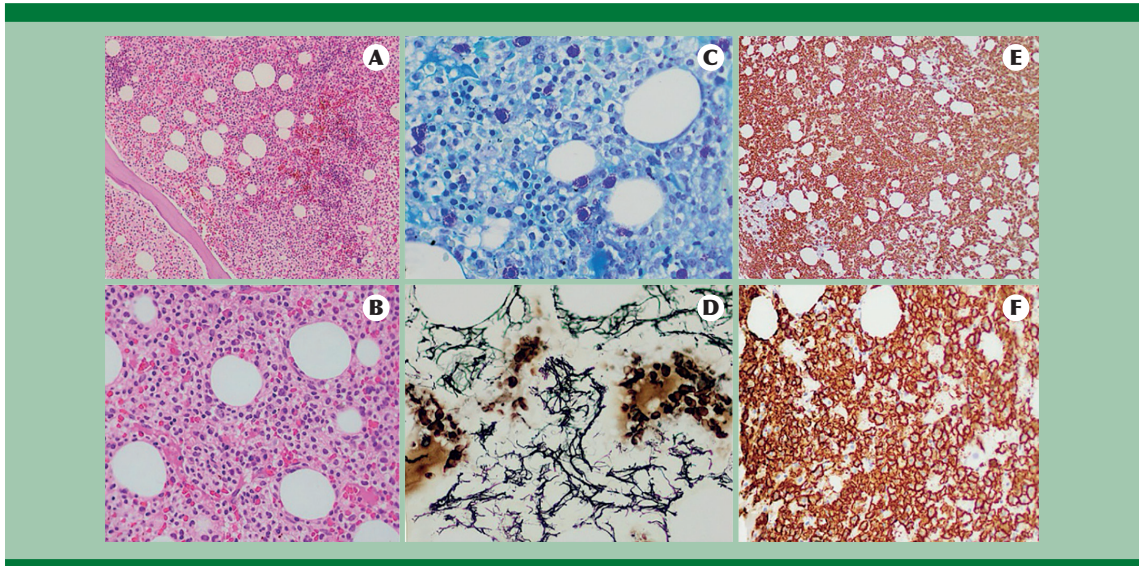
**Figura 1. Aspirado de médula ósea y mielograma de leucemia de células peludas.** Morfología característica de los linfocitos patológicos, con proyecciones citoplasmáticas finas tipo “pelos”.

El análisis de la biopsia de médula ósea, mediante coloraciones de rutina (hematoxilina-eosina y Giemsa) permitieron evaluar el estado de infiltración y la morfología característica de los linfocitos B tumorales, con núcleos hendidos y citoplasmas amplios, claros (**Figura 2 A-C**). La histoquímica de trama reticular reportó la fibrosis reticulínica, y en los tres casos se informó aumento de la trama reticular grado dos (**Figura 2D**). Adicionalmente, en la inmunohistoquímica se identificaron marcadores positivos para CD20, CD11c (**Figura 2E y F**) y, en algunos casos, CD10, que se correlacionaron con el análisis de inmunofenotipo por citometría de flujo.

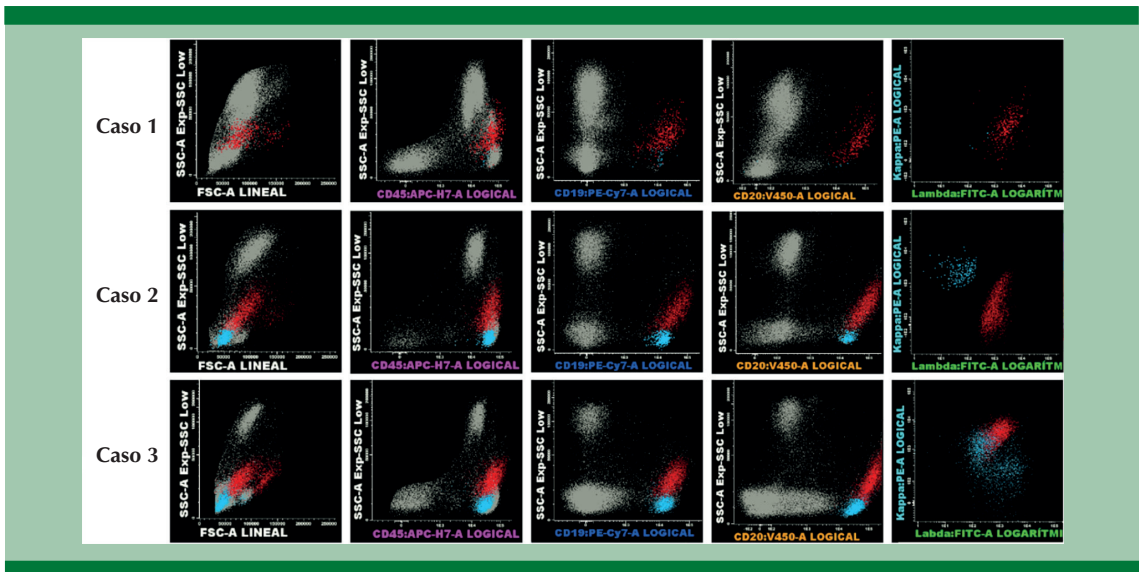
En los pacientes de este caso se identificó una población de linfocitos B maduros monoclonales de mayor complejidad (**Figura 3**), con positividad

para los marcadores CD10, CD11c, CD25 y CD103 (**Figura 4**), que al correlacionarlo con los hallazgos morfológicos en la biopsia de médula ósea permitieron establecer el diagnóstico de leucemia de células peludas. Progresivamente se han implementado pruebas moleculares, como la detección de la mutación BRAF V600E mediante reacción en cadena de la polimerasa y secuenciación de Sanger, análisis con el que se logró obtener para uno de los casos, y demostró positividad para la mutación.

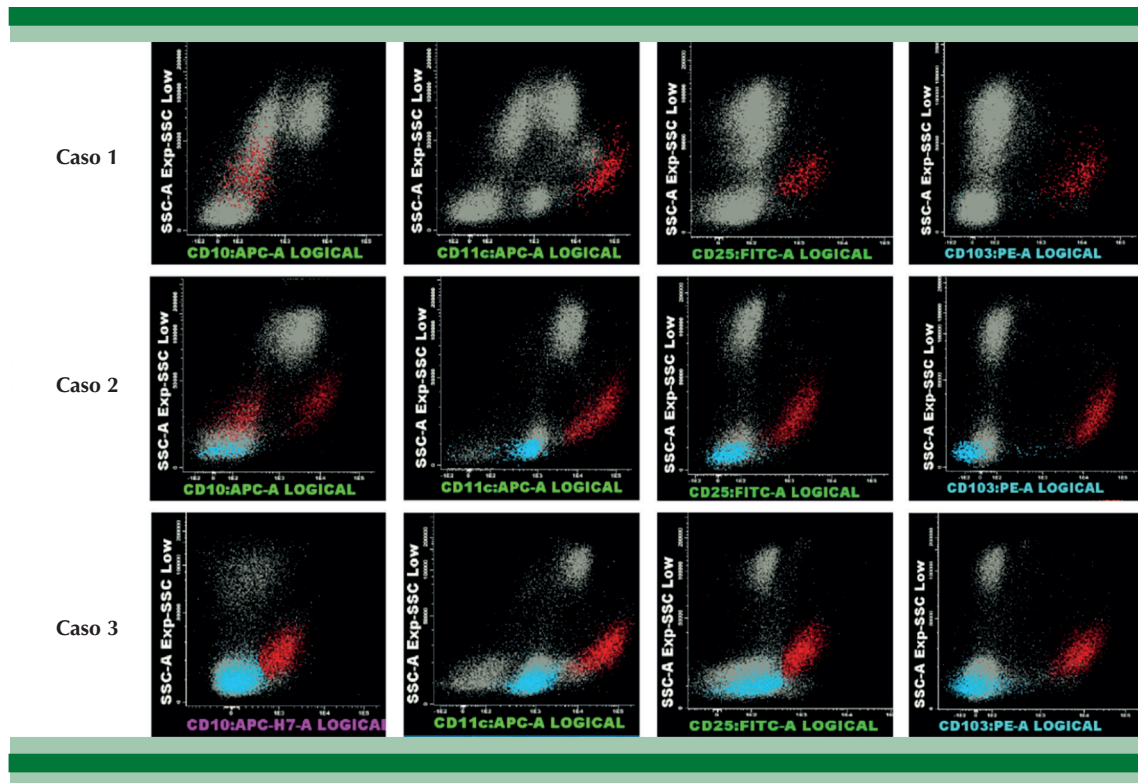
La evolución de la leucemia de células peludas se asocia con infecciones recurrentes, como se evidenció en los tres casos descritos. Particularmente, se ha reportado como una enfermedad predisponente para tuberculosis diseminada,<sup>22</sup> en el caso 1 se reportó tuberculosis latente y posterior a ocho años del diagnóstico de leucemia de células peludas se identificaron, nuevamente, bacilos en el derrame pleural izquierdo; respecto a esto, en la bibliografía se resalta el riesgo de infecciones micobacterianas asociadas con la leucemia de células peludas y con la prescripción de cladribina; por lo es importante la detección y tratamiento de las formas latentes de tuberculosis en pacientes a quienes se prescriben medicamentos inmunosupresores. Se han identificado, además, muestras de lavado bronqueoalveolar infiltradas por células patológicas en pacientes diagnosticados con leucemia de células peludas, destacando el análisis de muestras especiales de quienes tienen diagnóstico presuntivo o confirmado de linfomas de células B.<sup>23</sup>



**Figura 2.** Biopsia de médula ósea leucemia de células peludas. **A y B)** Tinción con H-E (10x y 40x respectivamente). Cortes de médula ósea, con infiltración intersticial y difusa por linfocitos de pequeño tamaño, con citoplasma amplio, ligeramente claro, núcleos ovalados y levemente hendidos. **C)** Tinción con Giemsa (40x). Se observa el detalle morfológico de la población linfoide neoplásica. Nótese la distribución espaciada de los núcleos y la apariencia de “huevo frito”. **D)** Retículo (40x), con aumento de la trama reticular, grado 2. **E y F)** Inmunohistoquímica positiva para CD20 (10x y 40x respectivamente), se observa la población linfoide neoplásica. El CD11c mostró positividad débil y focal en la población neoplásica (no se muestra en la imagen).



**Figura 3.** Caracterización inmunofenotípica de linfocitos B maduros monoclonales en muestras de médula ósea de los 3 casos. De acuerdo con el análisis por citometría de flujo, se observaron dos poblaciones de linfocitos B maduros (CD45+, CD19+, CD20+); de estos, una población celular fue caracterizada normal (azul) y otra patológica (rojo). Esta última con mayor complejidad comparada con la población azul, y con restricción a una de las cadenas de inmunoglobulina: Kappa-/Lambda+ en los casos 1 y 2, y Kappa+/Lambda- en el caso 3.



**Figura 4.** Inmunofenotipo compatible con leucemia de células peludas en muestra de médula ósea de los 3 casos. Relacionada con la figura 1, en los diferentes dotplots se evidencian dos poblaciones celulares de linfocitos B maduros y patológicos. En color azul se identifican los linfocitos B maduros normales y en rojo los patológicos. Para el primer caso se observaron linfocitos B de tamaño pequeño y negatividad para CD10, CD11c, CD25 y CD103. Por contrario, los marcadores identificados en la población de linfocitos B patológicos, representados en color rojo, son más complejos y expresaron positividad para CD10, CD11c, CD25 y CD103, compatibles con leucemia de células peludas.

En este informe de casos, los pacientes 1 y 2 tuvieron seguimiento, en promedio, de diez años, y se identificó recaída, con posterior curación al prescribir cladribina y rituximab. De acuerdo con los reportes disponibles con este esquema de tratamiento, el 47% de los pacientes no evidencian enfermedad mínima residual.<sup>24</sup> Sin embargo, el 40% tiene recaída.<sup>25</sup> Finalmente, desde la identificación de la mutación *BRAF V600E* se han diseñado esquemas de tratamiento más específicos, que proyectan a largo plazo un mejor pronóstico y desenlace clínico de los pacientes con leucemia de células peludas.<sup>26</sup>

## CONCLUSIÓN

Es importante resaltar el papel de la integración entre los antecedentes, hallazgos clínicos, morfológicos e inmunofenotípicos en el análisis y el diagnóstico de pacientes con leucemia de células peludas, destacando los contextos epidemiológicos multifactoriales que pueden intervenir en esta enfermedad. La identificación de los factores y el diseño del estudio dependen de la notificación y vigilancia de pacientes con leucemia de células peludas, además de incluir pruebas moleculares que permitan el seguimien-



to específico y la obtención de datos pronósticos y blancos terapéuticos para la mutación de BRAF.

## REFERENCIAS

- Jaffe ES, Arber DA, Campo E, Harris NL, et al. 2<sup>nd</sup> ed. Hemopathology. Elsevier; 2016.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, T Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma. 4<sup>th</sup> ed. WHO; 2017.
- Dores GM, Matsuno RK, Weisenburger DD, Rosenberg PS, Anderson WF. Hairy cell leukaemia: A heterogeneous disease? *Br J Haematol* 2008; 142 (1): 45-51. doi:10.1111/j.1365-2141.2008.07156.x
- Bethel KJ, Sharpe RW. Pathology of hairy-cell leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16 (1): 15-31. doi: 10.1016/S1521-6926(02)00087-7
- Chen YH, Tallman MS, Goolsby C, Peterson L. Immunophenotypic Variations in Hairy Cell Leukemia. *Am J Clin Pathol* 2006; 125 (2): 251-259. doi: 10.1309/pmqx-vy61-9q8y-43ar
- Bustamante A, Rodríguez MA, Ocqueteau M, Bertin P, Lira P, Valbuena J. Leucemia de células velludas en el embarazo. caso clínico. *Rev Med Chil* 2010; 138 (11): 1422-1426. doi: 10.4067/s0034-98872010001200012
- De Brito LC, Barbosa SR, Francês LTM. Relato de caso de leucemia de células pilosas. *J Bras Patol e Med Lab* 2011; 47 (6): 603-606. doi: 10.1590/s1676-24442011000600005
- Rudolf-Oliveira RCM, Piroli MM, de Souza FS, Michels J, et al. Hairy cell leukemia variant: The importance of differential diagnosis. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2015; 37 (2): 132-135. doi: 10.1016/j.bjhh.2015.01.003
- Silva WF da, Teixeira LLC, Rocha V, Buccheri V. Current role of interferon in hairy cell leukemia therapy: a timely decision. *Hematol Transfus Cell Ther* 2019; 41 (1): 88-90. doi: 10.1016/j.htct.2018.04.004
- Tadmor T, Polliack A. Epidemiology and environmental risk in hairy cell leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2015; 28 (4): 175-179. doi: 10.1016/j.beha.2015.10.014
- Paltiel O, Adler B, Barchana M, Dann EJ. A population-based study of hairy cell leukemia in Israel. *Eur J Haematol* 2006; 77 (5): 372-377. doi: 10.1111/j.1600-0609.2006.00732.x
- Bernstein L, Newton P, Ross RK. Epidemiology of Hairy Cell Leukemia in Los Angeles County. *Cancer Res* 1990; 50 (12): 3605-3609.
- Juliusson G, Samuelsson H. Hairy cell leukemia: Epidemiology, pharmacokinetics of cladribine, and long-term follow-up of subcutaneous therapy. *Leuk Lymphoma* 2011; 52 (Suppl. 2): 46-49. doi: 10.3109/10428194.2011.565842
- Goodman GR, Burian C, Koziol JA, Saven A. Extended follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with cladribine. *J Clin Oncol* 2003; 21 (5): 891-896. doi: 10.1200/JCO.2003.05.093
- Nordström M, Hardell L, Lindström G, Wingfors H, et al. Concentrations of organochlorines related to titers to Epstein-Barr virus early antigen IgG as risk factors for hairy cell leukemia. *Environ Health Perspect* 2000; 108 (5): 441-445. doi: 10.1289/ehp.108-1638040
- Hardell L, Eriksson M, Nordström M. Exposure to pesticides as risk factor for Non-Hodgkin's lymphoma and hairy cell leukemia: Pooled analysis of two Swedish case-control studies. *Leuk Lymphoma* 2002; 43 (5): 1043-1049. doi: 10.1080/10428190290021560
- Ruiz-Argüelles GJ, Cantú-Rodríguez OG, Gómez-Almaguer D, et al. Hairy cell leukemia is infrequent in México and has a geographic distribution. *Am J Hematol* 1996; 52 (4): 316-318. doi: 10.1002/(SICI)1096-8652(199608)52:4<316::AID-AJH13>3.0.CO;2-B
- Monneraour A, Slager S, Huges AM, Smith A, et al. Medical History, Lifestyle, and Occupational Risk Factors for Hairy Cell Leukemia: The InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2014; 2014 (48): 115-24. doi: 10.1093/JNCIMONOGRAPHS/LGU004
- Nordstrom M, Hardell L, Fredrikson M. Previous medical history and medications as risk factors for hairy cell leukaemia. *Oncol Rep* 1999; 6 (2): 415-419. doi: 10.3892/or.6.2.415
- Grever MR, Abdel-Wahab O, Andritsos LA, Banerji V, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. *Blood*. 2017;129(5):553-560. doi:10.1182/blood-2016-01-689422
- Alfaraj M, Alsaeed H. Hairy cell leukemia: A case report of atypical presentation without splenomegaly. *Blood Res* 2017; 52 (2): 139-141. doi: 10.5045/br.2017.52.2.139
- Arslan F, Batirel A, Özer S, Çağan Aktaş S. Disemine Tüberküloz İçin Predispozan Klinik Durum: Tüylü Hücreli Lösemi. *Mikrobiyol Bull* 2013; 47 (2): 346-350. doi: 10.5578/mb.4419
- Ladino L, Quijano-Gómez S, Peñaloza N. Utilidad de la citometría de flujo y del panel SST de EuroFlow para la evaluación de infiltración tumoral extra ganglionar en pacientes con linfomas B en el Hospital Universitario San Ignacio. 2019. [https://repository.javeriana.edu.co/bitstream/handle/10554/43186/TESIS\\_Utilidad\\_de\\_la\\_citometria\\_de\\_flujo\\_y\\_del\\_panel\\_SST\\_de\\_EuroFlow\\_en\\_HUSI.pdf?sequence=5&isAllowed=y](https://repository.javeriana.edu.co/bitstream/handle/10554/43186/TESIS_Utilidad_de_la_citometria_de_flujo_y_del_panel_SST_de_EuroFlow_en_HUSI.pdf?sequence=5&isAllowed=y). Accessed May 29, 2020.
- Sigal DS, Sharpe R, Burian C, Saven A. Very long-term eradication of minimal residual disease in patients with hairy cell leukemia after a single course of cladribine. *Blood* 2010; 115 (10): 1893-1896. doi: 10.1182/blood-2009-10-251645
- Naik RR, Saven A. My treatment approach to hairy cell leukemia. *Mayo Clin Proc* 2012; 87 (1): 67-76. doi: 10.1016/j.mayocp.2011.09.001
- NCI. Targeted Drug Trio for Colorectal Cancer with BRAF Mutations - National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2019/colorectal-cancer-braf-triplet-targeted-therapy>.