

Leucemia de células peludas en paciente geriátrico. Reporte de caso y revisión de la literatura - hairy cell leukemia in a geriatric patient. Case report and literature review

Leucemia de células pilosas em um paciente geriátrico. Relato de caso e revisão de literatura - leucemia de células pilosas em um paciente geriátrico. Relato de caso e revisão de literatura

DOI:10.34119/bjhrv6n2-040

Recebimento dos originais: 10/02/2023

Aceitação para publicação: 08/03/2023

Diego Andrés Morocho Tapia

Estudiante de Medicina

Institución: Universidad Católica de Cuenca

Dirección: Vargas Machuca, Cuenca, Ecuador

Correo electrónico: dmorocho58@est.ucacue.edu.ec

Karola Adriana Puente Mosquera

Especialista en Hematología en la Universidad de Buenos Aires, Argentina

Institución: Docente de la carrera de Medicina de Universidad Católica de Cuenca

Dirección: Vargas Machuca, Cuenca, Ecuador

Correo electrónico: karola.puente@ucacue.edu.ec

RESUMEN

La Leucemia de células peludas o Tricoleucemia se considera un proceso linfoproliferativo crónico que afectan a las células B. Es una entidad rara que se manifiesta en las últimas décadas de vida con un pico de incidencia entre 60 y 70 años. La etiología es incierta actualmente sin embargo el 90% de los casos deriva de una mutación BRAF V600E. El curso de la enfermedad es indolente por lo que el paciente suele ser asintomático sin embargo cuando la sintomatología está presente se destacan síntomas B, Pancitopenia y esplenomegalia. El diagnóstico se realiza mediante una correcta anamnesis, biometría hemática, biopsia de médula ósea, citometría de flujo y una TAC que nos ayuda a identificar el avance de la enfermedad. El tratamiento de primera línea son los análogos de las purinas como la Cladribina alcanzando una remisión completa en el 90% de los casos, un punto importante a destacar es el difícil acceso en nuestro país debido al al costo y disponibilidad del mismo. Los anticuerpos monoclonales pueden utilizarse en conjunto cuando la enfermedad es refractaria al tratamiento convencional. Se presenta caso clínico de paciente masculino de 71 años de edad con pérdida de peso, esplenomegalia acompañada de Leucopenia y trombocitopenia recibe análogos de purina como primera elección alcanzando la remisión completa. El objetivo de este reporte es presentar el caso de un paciente con Tricoleucemia, y evidenciar la importancia de un diagnóstico rápido y certero, para tratar con eficacia y evitar que esta enfermedad se convierta en un problema creciente de salud.

Palabras clave: cladribina, linfocitos B, tricoleucemia, pancitopenia.

RESUMO

A leucemia ou tricholeucemia de células pilosas é considerada um processo linfoproliferativo crônico que afeta as células B. É uma entidade rara que se manifesta nas últimas décadas de vida com um pico de incidência entre 60 e 70 anos de idade. A etiologia é atualmente incerta, porém 90% dos casos derivam de uma mutação do BRAF V600E. O curso da doença é indolente, portanto o paciente geralmente é assintomático, porém quando os sintomas estão presentes, os sintomas B, pancitopenia e esplenomegalia se destacam. O diagnóstico é feito por meio de uma anamnese correta, biometria de sangue, biópsia de medula óssea, citometria de fluxo e uma tomografia computadorizada que nos ajuda a identificar a progressão da doença. O tratamento de primeira linha é análogo purino, como o Cladribine, que atinge a remissão completa em 90% dos casos. Um ponto importante a ser observado é a dificuldade de acesso em nosso país devido ao custo e à disponibilidade deste tratamento. Os anticorpos monoclonais podem ser usados em combinação quando a doença é refratária ao tratamento convencional. Apresentamos um caso clínico de um paciente masculino de 71 anos de idade com perda de peso, esplenomegalia acompanhada de leucopenia e trombocitopenia que recebeu análogos purínicos como primeira escolha e obteve remissão completa. O objetivo deste relatório é apresentar o caso de um paciente com tricholeucemia, e destacar a importância de um diagnóstico rápido e preciso, a fim de tratar eficazmente e evitar que esta doença se torne um problema de saúde crescente.

Palavras-chave: cladribina, linfócitos B, tricholeukaemia, pancitopenia.

1 INTRODUCCIÓN

La leucemia de células peludas (LCP) o Tricoleucemia es una hemopatía maligna poco frecuente (1) que afecta a las células B; fue descrita en 1958 y conforma el 2% del total de los tipos de leucemias (2). Se reconoció oficialmente por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2008 y en su clasificación de neoplasias linfoides del año 2017 (3). En Francia se estima una incidencia de 0,29 por 100.000 años-persona (4), en Estados Unidos se estima una incidencia de 1200 casos nuevos al año (2), la proporción de hombres a mujeres es 4-5:1, ajustada a la edad se estima una incidencia de 0.7 por cada 100.000 hombres y 0.3 por cada 100.000 mujeres; a nivel mundial se estima una incidencia de 0.3 por cada 100.000 hombres y 0.1 por cada 100.00 mujeres (3); es más frecuente en pacientes caucásicos (2). Se cree que la predisposición en hombres se asocia a mayor exposición a factores ambientales y alteraciones en el cromosoma X (4).

La LCP clásica (90% de los casos) deriva de una mutación BRAF V600E que provoca la fosforilación de ERK, que incrementa la proliferación celular. La mayoría de los pacientes manifiestan exposición laboral o domiciliar a químicos inespecíficos, sin embargo, no se ha podido comprobar como un factor de riesgo. La edad media de presentación es a los 55 años, no obstante, los pacientes ya padecen de citopenias de larga data (2).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: fatiga, esplenomegalia que se manifiesta con dolor en el cuadrante abdominal superior izquierdo, fiebre, infecciones, sudoración nocturna, pérdida de peso, hepatomegalia, sangrados y hematomas por trombocitopenia. La monocitopenia es clásica; hasta un 30% suelen tener una enfermedad autoinmune concomitante como vasculitis y psoriasis; la piel se afecta hasta en un 12% de pacientes por causas autoinmunes, infecciosas y afectación leucémica directa; las lesiones óseas también son características (2).

Para su diagnóstico se debe realizar una citometría de flujo de un aspirado sanguíneo o de médula ósea, es la prueba más sensible y específica. En esta prueba se muestra positividad para CD11c, CD22, CD20 y CD103 – un antígeno de células T y marcador muy específico de LCP. Se debe realizar un diagnóstico diferencial con la variante de leucemia de células peludas, linfoma esplénico difuso de pulpa roja (3) y linfoma esplénico de la zona marginal (4). Antes de la existencia de terapias sistémicas, la mediana de supervivencia era 4 años (2).

El tratamiento con interferón fue un avance significativo, no obstante, el tratamiento de primera línea con pentostatina análoga de purina o la cladribina podía lograr remisión completa en más del 90% de pacientes. A largo plazo se hay altas tasas de supervivencia libres de enfermedad a 5-10 años, pero se ha podido obtener una meseta en las curvas de supervivencia libre de enfermedad, que refiere ausencia de cura. A esto se suman datos que revelan que las dosis repetidas de análogos de purina se relacionan con tasas de remisión completa decrecientes e intervalos libres de enfermedad cortos, con mayor toxicidad por linfopenia crónica TCD4, neuropatía y mayor riesgo de neoplasias malignas secundarias (2). En los últimos 20 años se han desarrollado terapias como el anticuerpo monoclonal (AcM) combinado con análogos de la purina, inmunotoxinas recombinantes e inhibidores dirigidos (5).

2 DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 71 años de edad sin antecedentes de enfermedades crónico degenerativas acude al servicio de Hematología en febrero de 2021 por presentar diaforesis de predominio nocturno, pérdida de peso no cuantificada de tres meses de evolución además presenta dolor en hipocondrio izquierdo de dos meses de evolución. Al examen físico paciente en buen estado en general, presión arterial 125/90 frecuencia cardíaca 95 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 23/minuto, no se evidencia alteraciones cardíacas ni pulmonares. En la región abdominal paciente presenta esplenomegalia sin otra acotación de interés.

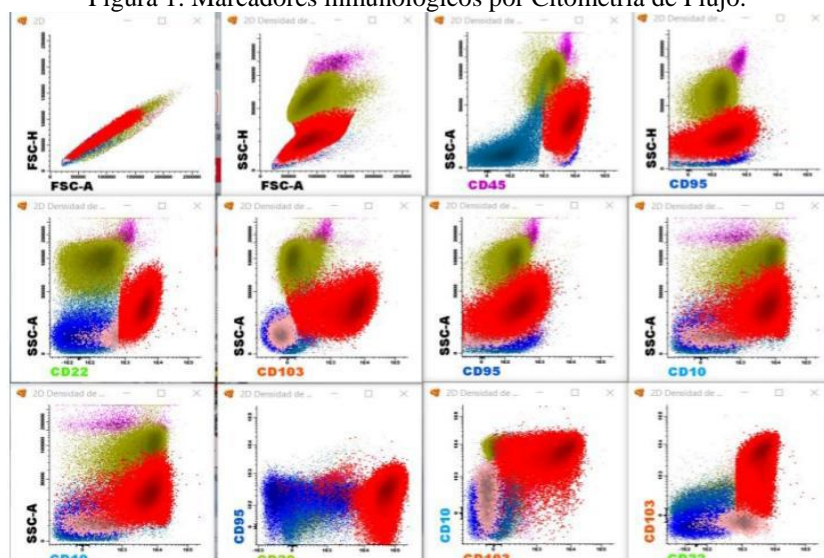
Se realiza una biometría hemática en la que destaca Leucocitos 2.150 Linfocitos 42.3%, Hematocrito 41.3% Eritrocitos 4.33%, Plaquetas 118.000, MPV 8.4%. LDH : 494 U/L. Hepatiti

B, Hepatitis C, HIV son negativos. Albúmina 5.0 g/dl y Globulina 3.3 g/dl. Úrea, creatinina y enzimas hepáticas son normales. Se realiza un Hemograma de Schilling que reporta 3.820/uL en cuanto a la fórmula leucocitaria Neutrófilos 60%, Cayados 0/, Linfocitos 30%, Monocitos 8%, Eosinófilos 2%, Basófilos 0%. En la serie roja Hemoglobina 16.8 gr/dl, Hematocrito 47.7%, Eritrocitos 5.220.000/uL VCM 91.4 fL, HCM 32.2 pg, CHCM 35.2 g/dl, RDW 12.2%. y recuento manual de plaquetas 100.000/u.

En la serie blanca se observan neutrófilos hipoglanulares con hiposegmentación nuclear. Linfocitos inmaduros y Monocitos maduros. En la serie roja eritrocitos con distribución homogénea, población de aspecto normocítica, hipocrómico. Ausencia de datos citomorfológicos de hemólisis. Ausencia de inclusiones eritrocitarias. Las plaquetas morfológicamente normales, sin alteraciones en la granulación, no se observan agregados plaquetarios y ausencia de células inmaduras en sangre periférica concluyendo una Leucopenia y Trombocitopenia leve.

En la biopsia de médula se determina una infiltración del 60% de la población linfoide patológica, mielograma con 30% de población patológica. Al paciente se le realiza marcadores inmunológicos por citometría de flujo en la que se reconoce población Linfoide patológica que representa el 23.25% del total de las células viables evaluadas, dicha población es clonal, madura y de linaje B adicionalmente presenta marcadores asociados a Tricoleucemia. Los patrones CD13/CD11b, CD16/CD10, CD35/CD64 para población granulocito/neutrófilo son anormales, se detecta predominio marcado de formas maduras, se observa asincronismo madurativo en ésta línea detectándose la no pérdida de CD64 en la población madura, la expresión de CD13 es anormalmente débil para ésta línea en formas maduras (Figura 1).

Figura 1. Marcadores inmunológicos por Citometría de Flujo.



Se realiza una TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis en la que se observa múltiples ganglios aumentados de tamaño mediastinales y retroperitoneales con un diámetro de 23 mm a nivel paracaval, paraaórtico e intercavaoártico y esplenomegalia. Con los hallazgos clínicos, mielograma, estudio histológico e inmunohistoquímico de la biopsia de médula ósea se establece diagnóstico de Neoplasia Linfoproliferativa de linaje B de tipo Tricoleucemia por lo que se decide realizar tratamiento de primera línea con 6 días de Cladribina a 0,8 mg/kg se acompaña de efectos adversos como fatiga, cefalea que se resuelven de forma espontánea, el paciente presenta evolución favorable, la citometría de flujo 6 meses posteriores al tratamiento reporta médula ósea en la que no se detectan células fenotípicamente compatibles con células patológicas en una frecuencia menor o igual al 0.001% con remisión completa hasta la fecha. Las poblaciones granulocito/neutrófilo, granulocito/basófilo, monocitos, serie roja nucleada, células plasmáticas y eosinófilos no muestran alteraciones en la expresión inmunofenotípica, la población linfocítica es normal y no se detectan marcadores asociados a Tricoleucemia además hay mejoría evidente de citopenias. Paciente se encuentra en remisión completa hasta la fecha

3 DISCUSIÓN

Diversos autores como Kreitman R, et al (5) y Maitre E, et al (6). Identifican a la Leucemia de Células Peludas como una afección que produce dolencias nulas o mínima incomodidad para el paciente, pero con una característica peculiar al momento diagnóstico mediante Aspirado y Biopsia de médula ósea el cual demuestra proliferación de células B maduras con un aspecto piloso; y añaden que las mutaciones en BRAF son presentaciones típicas de la enfermedad clásica, siendo más común mutaciones en MAP2K1 en variantes de leucemia de células peludas. En el aspirado de médula según Naint PT et al. suele ser una punción seca esto se debe a un proceso de fibrosis en este tipo de entidad sin embargo no es característica propia de la Tricoleucemia porque puede corresponder a otras enfermedades linfoproliferativas, la presencia de vellosidades en el citoplasma es una característica importante que sugiere este tipo de Leucemia, razón por la que se le atribuye (7).

Wierda Wg et al (8). Mencionan en sus estudios que, si bien los análogos de las purinas también se utilizan en casos de enfermedad refractaria al tratamiento, el uso de Rituximab y Vemurafenib tienen una alta tasa de efectividad. Éstos últimos no se utilizan solos se utilizan en conjunto.

Acentuando los datos Kreitman R (9). Demuestra que gran parte de la población afectada presentará pancitopenia y esplenomegalia por la expresión de células CD22, CD20, CD25, ANXA1 entre otros, así la principal opción terapéutica se basa en el uso de análogos de

purinas (pentostatina, cladribina); pero, actualmente añaden el uso combinado con rituximab, y como opción de primera línea para las variantes en esta enfermedad linfoproliferativa crónica existe la opción del Ibrutinib; para casos de recaída actualmente se usa la inmunotoxina recombinante anti-CD22 (moxetumomab) el cual permite remisión completa sin evidencia de enfermedad residual.

Otro acápite importante son otras afecciones que aparecen en conjunto con la tricoleucemia como menciona Grever M, et al (10). Verifica que los individuos afectados mantienen un estado de inmunodepresión ya que la patología y el tratamiento convierten al paciente en un blanco idóneo para otras infecciones oportunistas lo que provoca otras complicaciones subsecuentes; en la actualidad, las terapias dirigidas reducen el riesgo de mortalidad por otras causas, el hecho de usencia de mutación BRAF V600E excluye el uso de inhibidores BRAF por lo que se requiere más investigación que limite el compromiso inmunológico.

Liu Q, et al (11). Argumenta que la variante de Tricoleucemia todavía carece de terapia dirigida y recomienda la quimio inmunoterapia como tratamiento principal ya que brinda mejor respuesta en pacientes; refuerza que la esplenectomía brinda una mejoría clínica representativa para el paciente y recomienda participar en el desarrollo de ensayos clínicos ya que hay varias opciones a las cual aferrarse como terapéutica dirigida con análogos de BH3 o anticuerpos bioespecíficos. En su contraparte, Osier D, et al (12). Replica que, se necesitan mayor investigación de las líneas celulares para definir de mejor manera entre variante de Leucemia de células peludas y el linfoma esplénico difuso de pulpa roja, ya que la información obtenida mediante aspirado y biopsia de medula limita la capacidad de obtención de células tumorales y en estos casos no se recomienda realizar extirpación quirúrgica del bazo.

De igual manera Robak E, et al (13). Refuerza que entre aproximadamente 10 a 12% de pacientes con Leucemia de células pilosas activa se encuentran manifestaciones cutáneas consecuentes a infecciones oportunistas de índole viral, bacteriana o fúngica; así mismo, aumenta el riesgo de sufrir enfermedades autoinmunes, aunque se ve mayor predisposición a desarrollar neoplasias secundarias, más frecuentemente melanoma de gran agresividad, y se añade la hipersensibilidad a fármacos como alopurinol, penicilinas y trimetoprim-sulfametoxazol.

Finalmente, Robak T, et al (14). Concluye que, aunque los valores mínimos de enfermedad residual se asocian a mejores resultados a largo plazo e incluso a la remisión completa de la enfermedad no se puede recomendar el monitorizar estos valores en la práctica clínica, ya que existen muchas discrepancias entre los valores resultantes del aspirado de sangre,

la biopsia y la inmunohistoquímica y recomienda la estandarización de los mismos como sucedió para la leucemia linfocítica crónica y leucemia aguda linfoblástica además mencionan que la remisión completa se alcanza en el 90% de los pacientes con Cladribina por lo que se debe realizar una biopsia post-tratamiento desde las 16 a 24 semanas descartando la presencia de células neoplásicas en sangre periférica y médula ósea como en el caso del paciente geriátrico reportado.

4 CONCLUSIONES

- La Tricoleucemia corresponde a un tipo de Leucemia Linfoblástica crónica de estirpe B, su morfología característica en el citoplasma de vellosidades es patognomónico de la enfermedad por la cual es atribuida también con el nombre de Leucemia de células peludas. Conforman el 2% del total de los tipos de leucemias La etiología es de origen incierto no obstante el 90% de los casos deriva de una mutación BRAF V600E.
- La mayoría de pacientes son asintomáticos sin embargo suele existir esplenomegalia, pérdida de peso sin motivo aparente, diaforesis de predominio nocturno y citopenias como el caso reportado.
- Los análogos de purinas se utilizan como fármaco de primera elección como la Cladribina estos también se utilizan en casos de enfermedad refractaria al tratamiento, el uso de Rituximab y Vemurafenib tienen una alta tasa de efectividad. Éstos últimos no se utilizan solos se utilizan en conjunto. El paciente alcanzó una remisión completa 6 meses posteriores al tratamiento al igual que lo que reporta la literatura, la misma que establece que se alcanza remisión completa en el 90% de los casos.

REFERENCIAS

1. Grever M, Andritsos L, Banerji V, Barrientos JC, Bhat S, Blachly JS, et al. Hairy cell leukemia and COVID-19 adaptation of treatment guidelines. *Leukemia*. julio de 2021;35(7):1864-72.
2. Kreitman RJ, Arons E. Diagnosis and treatment of hairy cell leukemia as the COVID-19 pandemic continues. *Blood Rev*. enero de 2022;51:100888.
3. Troussard X, Maître E, Cornet E. Hairy cell leukemia 2022: Update on diagnosis, risk-stratification, and treatment. *Am J Hematol*. febrero de 2022;97(2):226-36.
4. Maitre E, Wiber M, Cornet E, Troussard X. Leucémie à tricholeucocytes. *Presse Médicale*. julio de 2019;48(7-8):842-9.
5. Kreitman RJ. Hairy cell leukemia: present and future directions. *Leuk Lymphoma*. diciembre de 2019;60(12):2869-79.
6. Maitre E, Cornet E, Troussard X. Hairy cell leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol*. diciembre de 2019;94(12):1413-22.
7. Naing PT, Acharya U. Hairy cell leukemia. In: *StatPearls*. Treasure Island (USA): StatPearls Publishing; 2021
8. Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS, Bhat S, Bociek G, Brander D, Brown J, Chanan-Khan A, Coutre SE, Davis RS, Fletcher CD, Hill B, Kahl BS, Kamdar M, Kaplan LD, Khan N, Kipps TJ, Lancet J, Ma S, et al. Hairy cell Leukemia, Version 2. 2018: Clinical practice guidelines in oncology. *NCCN 2017; 15 (11): 1414-1427*.
9. Kreitman RJ, Arons E. Update on hairy cell leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol*. marzo de 2018;16(3):205-15.
10. Grever M, Andritsos L, Banerji V, Barrientos JC, Bhat S, Blachly JS, et al. Hairy cell leukemia and COVID-19 adaptation of treatment guidelines. *Leukemia*. julio de 2021;35(7):1864-72.
11. Liu Q, Harris N, Epperla N, Andritsos LA. Current and Emerging Therapeutic Options for Hairy Cell Leukemia Variant. *Onco Targets Ther*. 2021; 14:1797-805.
12. Oscier D, Stamatopoulos K, Mirandari A, Strefford J. The Genomics of Hairy Cell Leukaemia and Splenic Diffuse Red Pulp Lymphoma. *Cancers (Basel)*. 29 de enero de 2022;14(3):697.
13. Robak E, Jesionek-Kupnicka D, Robak T. Skin changes in hairy cell leukemia. *Ann Hematol*. marzo de 2021;100(3):615-25.
14. Robak T, Robak P. Measurable residual disease in hairy cell leukemia: Technical considerations and clinical significance. *Front Oncol*. 2022; 12:976374.