

LEUCEMIA A CELULAS PILOSAS (TRICOLEUCEMIA): Consideraciones sobre los primeros casos descriptos en el Paraguay (.)

HAIRY CELL LEUKEMIA: Report on the first two cases discovered in Paraguay

Dres.: Alejandro Arce Queirolo *
Calixto Argüello **
Elena Kasamatsu ***
José Bellasai ****
Graciela Russomando *****

SUMMARY

Hairy cell leukemia or tricoleulemia is an entity with well-defined clinical, anatomo-pathologic and therapeutic characteristics, which together with chronic lymphocitleukemia and pro-lymphocitic leukemia make up one of the three forms of primitive lymphoid leukemias, aither chronic or sub-acute, and involving T-lymphocytes.

In this paper we report on the first two cases discogvered in this country, in two Paraguayan patients (72) and (43), lebeled as Case 1 and Case 2. Both of them required splenectomy, in Case 1 becauseof a deterioration of the general condition and a marked anemia with several successive spleen infarcts. In this patient there has been a steady improvement during the first two years after splenectomy without therapy. Case 2 had a large splenomegaly, and an enormous hepatomegaly reaching the pelvic cavity (as far as 23 cm. below the

-
- (.) Servicio de Clínica Médica del Hospital Central del I.P.S.
* Prof. Titular de Patol. Méd. (R) Fac. Ciencias Médicas U.N.A.
** Servicio de Hematología. Hospital Central del I.P.S. Asunción
*** Prof. Adjunto de Anat. Patol. Fac. Ciencias Médicas y Jefe de la Unidad de Morfología del Inst. de Invest. en Ciencias de la Salud. Asunción.
**** Prof. Adjunto de Anat. Patol. F.C.M. y Jefe de la Sub unidad de Inmunopatología del Inst. de Invest. en Ciencias de la Salud. Asunción.
***** Sub Jefe de la Unidad de Microscopía Electrónica del I.I.C.S.

costal margin). In this patient a parcial improvement was seen after treatment with Interferon A (Interferon A, Schering Corporation, USA) for 14 months, with improvement of the general condition and a reduction and a reduction of the organomegaly after splenectomy - 7 months after starting treatment with Interferon (wich was later discontinued). He now leads a normal life, doing his habitual chores with a parcial steady remission.

A general review of the disease is presented.

RESUMEN

La leucemia a células pilosas o peludas o vellosas o tricoleucemia (Hairy cell leukemia) es una entidad de características clínicas, anatómo-patológicas y terapéuticas muy bien definidas, y que constituye con la leucemia linfocítica crónica y la leucemia prolinfocítica, una de las tres variedades distintas de las leucemias linfoides primitivas crónicas o subagudas y predominantemente a Linfocitos T.

En este trabajo se presenta los dos primeros casos detectados en nuestro país, en dos individuos de nacionalidad paraguaya, de 72 y de 43 años, respectivamente, y denominados como Caso 1 y Caso 2. Ambos requirieron esplenectomía; en el Caso 1 por deterioro del estado general y marcada anemia con cuadros sucesivos de infarto de bazo; en él la mejoría persiste a los 2 años de la esplenectomía, sin ninguna medida terapéutica de apoyo. En el Caso 2, con gran esplenomegalia y una enorme hepatomegalia que llegaba hasta la cavidad pelviana (hasta 23 cms. en la línea hemiclavicular y bajo el reborde costal), se obtuvo una mejoría parcial con el tratamiento con Interferon (Intróa A, Schering Corporation, U.S.A.) efectuado durante 14 meses, aumentando la mejoría del estado generla y la disminución de la organomegalia después de la esplenectomía, que fue practicada a los 7 meses del comienzo del tratamiento con Interferón (que no fue discontinuado). Actualmente lleva una vida normal, ocupándose de sus tareas habituales, con remisión parcial sostenida.

Se presenta una recapitulación general de la afección.

INTRODUCCION

Esta afección es llamada Hairy cell leukemia por los autores de habla inglesa, Leucemie a tricholeucytes o Trycholeucemie por los franceses y Leucemia a células pilosas o a células vellosas o Tricoleucemia por los de habla hispana. El término Reticuloendoteliosis leucémica fue usado por primera vez por Ewald en 1929 en un caso que, al parecer, se trataba de una leucemia monocítica aguda (1). En 1958 Bouroncle, Weiseman y Doan, en una comunicación clásica (2), la Reticuloendoteliosis leucémica emerge como una entidad hematológica bien definida, con sus características clínicas y anatomopatológicas bien definida, con sus características clínicas y anatomopatológicas

independientes. Usan el término Reticuloendoteliosis leucémica (REL), porque las células patognomónicas (células pilosas) tienen aspectos morfológicos únicos, bastante diferentes de los de cualquier otro tipo de linfoma o leucemias, y en su morfología semejan células reticulares o histiocitos.

En 1966, Schreck fue el primero en llamar a esta célula "Hairy" por su aspecto flagelado o ciliado al contraste de fase (3). Este término "Hairy" o "pilosa" o "tricoleucocitos" no compromete la naturaleza de la célula anormal como ocurría con la denominación "reticuloendoteliosis". Siguiendo las reglas de la nomenclatura internacional Flandrin (4) propone el término de "tricholeucocyte" para nuestra célula "pilosa", empleando la raíz griega "tricos" piloso o cabelloso. En 1979, Bertha Bouroncle publica una excelente puesta al día de lo que ella continúa llamando reticuloendoteliosis leucémica (5), pero ya le añade la sinonimia de "Hairy cell leukemia".

La leucemia a célula pilosas (LCP) o tricoleucemia (TL) es una enfermedad intensamente estudiada en años recientes, que se presenta en la edad media de la vida, de naturaleza maligna, linfoproliferativa, originada como un linfoma de células esplénicas B, raramente de células T, de inicio primitivo en la pulpa roja y los cordones de Billroth de la pulpa blanca, respetando, al comienzo, los folículos y las zonas de células T. Otros órganos linfoides pueden estar respetados, como los ganglios linfáticos superficiales en la mayoría de los casos y las formaciones linfáticas de las vísceras. Pero las células pilosas infiltran fuertemente la médula ósea y de ahí pasan a la sangre para producir la leucemia, la que se desarrolla como fenómeno tardío y secundario.

De curso crónico en la mayoría de los casos, a veces subagudo, se caracteriza por una importante esplenomegalia, hepatomegalia moderada, a veces sin aumento de tamaño del hígado o más raramente con enorme aumento, sin agrandamiento ganglionar periférico o a veces, con adenopatía periférica muy poco significativa. Hematológicamente se caracteriza por pancitopenia, fundamentalmente granulocitopenia, monocitopenia con anemia y/o trombocitopenia. Pero lo que fundamentalmente la caracteriza y le da su nombre es la presencia, en sangre periférica, médula ósea y bazo, de células mononucleadas linfoides que presentan prolongaciones flagelares múltiples: las células pilosas o tricoleucocitos o hairy cells.

MATERIAL Y METODOS

CASO 1: C.R., paraguayo, 72 años, sexo masculino, agricultor, misionero. Ingresó en el Servicio de Clínica Médica del Hospital Central del I.P.S. el 1º de junio de 1989 por tumoración voluminosa de hipocondrio izquierdo.

hace 8 meses se percata a la palpación de su abdomen de la presencia de una tumoración voluminosa indolora en el hipocondrio derecho, sin fiebre, sin trastornos digestivos; hace 3 meses siente molestias: pesadez abdominal,

puntadas en hipocondrio izquierdo, constipación alternando con diarreas breves; ocasionalmente fiebre poco elevada y discontinua, pérdida de peso que estima en 10 kilos en 3 meses: anorexia, cansancio fácil, astenia y pesadez postprandial; sin accidentes hemorrágicos. Al examen físico presenta palidez de piel y mucosas, aparato respiratorio sin particularidades; abdomen globuloso. Se palpa bazo de 20 cms. bajo reborde costal, polo inferior llega a la fosa ilíaca derecha y no duele. No se palpan ganglios superficiales, y el hígado se palpa, indoloro, a 3 centímetros bajo reborde costal.

Al ingreso su hemograma muestra: Hematíes: 2.400.000 por mm³; Leucocitos: 2.000 por mm³; Hb: 7,9 gm%; Hematocrito: 23%; Plaquetas 180.00 por mm³; Fórmula leucocitaria: Neutrófilos: 15%, cayados: 4%; Linfocitos: 79%; Eosinófilos: 0%; hay buena retracción del coágulo. Otros datos de laboratorio: uremia, glucemia, uricemia, bilirrubinemia, GOT, GPT, fosfatasa alcalina en sangre: Normales. Electroforesis de proteínas séricas: proteínas totales: 6,49 gs.%, albúminas: 2,52 gs.%; alfa 1: 1,94%; alfa 2: 0,69 gs.%; beta: 0,69 gs.%; gamma: 1,94 gs.%. Inmunoglobulinas: IgG: 2.500 mlgs%; IgM 210 mlgs%; IgA 410 mlgs.%. Se practican transfusiones de sangre mejorando sus cifras de hematíes y hemoglobina, no así el número de leucocitos, que oscila entre 2.000 y 2.500 por mm³, con gran predominancia de elementos linfoides y ausencia de monocitos. Su mielograma con material obtenido por punción-aspiración de médula ósea esternal: "Obtención difícil de muy escasa cantidad de material que muestra moderada infiltración por células de aspecto linfoide y muchos de ellos con características de juventud y bordes mellados". Sucesivas láminas de sangre periférica muestran elementos de aspecto linfocitario pero más grandes, con bordes no bien delimitados. Se sospecha la posibilidad de que se trata de células pilosas.

El día antes de su intervención quirúrgica su hemograma es: Hematíes: 3.850.000 por mm³; Hb.: 11,3 gs.%; Ht.: 35%; Fórmula leucocitaria: N: 15%; E. 1%; Basófilos: 0%; Linfocitos: 81%; Monocitos: 0%; Plaquetas 195.000 por mm³. Las pruebas de coagulación dan cifras aceptables como normales. Entre los linfocitos del extendido se ve un 25% de linfocitos grandes, de bordes irregulares.

Es sometido a esplenectomía el 11 de julio de 1989. Se extirpa un bazo de 20 cms. de largo por 12 cms. de ancho que presenta áreas extensas de infartos y se extrae un bazo accesorio; las exploración del resto del abdomen muestra un hígado de tamaño y aspecto normales; no hay ganglios palpables en ninguna zona abdómino-pelviana; el resto de los órganos abdominales: sin particularidades.

El examen de cortes histológicos del bazo extirpado, con el microscopio óptico, muestra: "Infiltrado leucémico difuso de células mononucleares algo mayores que los linfocitos, de 10 a 12 micras, y más separadas unas de otras de lo que se ve en otras afecciones linfoproliferativas". (Dra. Kasamatsu). El

estudio a la microscopía electrónica de la médula ósea, muestra "presencia de típicas células de la Hairy cell leukemia" (Dr. J. Bellassai y Dra. Kasamatsu).

Seis días después de la intervención quirúrgica su hemograma muestra: Hematíes: 3.410.000 por mm³; Leucocitos: 7.950 por mm³; Hb.: 10 gms.%; Ht.: 31%; N: 71%; células pilosas: 6%; E: 4%; L: 19%; M: 0%.

El paciente es dado de alta el 30 de setiembre de 1989 con excelente estado general y con hemograma semejante al que se detalla en su post-operatorio inmediato. Retornó a su pueblo y desde entonces no tenemos noticias de él.

CASO 2: J.A., paraguayo de sexo masculino, 43 años de edad, casado, natural de Arroyos y Esteros, de profesión electricista. Con antecedentes patológicos personales cargados, desde 1974, de cuadros infecciosos a repetición, forúnculos, absceso glúteo, erisipela, hidrosadenitis.

Internado en el Servicio de Cirugía del Hospital Central, es operado de hernia inguinal directa derecha en octubre de 1989, luego es remitido al Servicio de Clínica Médica por hepatoesplenomegalia.

En nuestro servicio, consultando fichas anteriores de Consultorio Externo, se recogen los siguientes datos: Este paciente estuvo siendo tratado desde comienzos de 1989 por esplenomegalia moderada y adenopatías pequeñas, de cinco milímetros, duras, indoloras en región suboccipital y submaxilar izquierda, con hepatomegalia de 4 cms. bajo reborde costal. Sus hemogramas mostraron al comienzo cifras de: Hematíes: 4.200.000 por mm³; Hb.: 13,6 gs.%; Ht.: 42%; Leucocitos: 5.800 por mm³; N: 32%; E: 0%; L: 67%; B: 0%; M: 0%. Plaquetas: 90.000 por mm³, con retracción del coágulo lenta e incompleta a las 24 hs.

Un estudio de láminas de médula ósea obtenidas por punción aspiración en febrero de 1989 relata: "Infiltración por elementos de aspecto linfoide, maduros, que disminuyen la masa de elementos normales; los megacariocitos son escasos y solo algunos con aspecto funcionante; el aspecto es compatible con leucemia linfática crónica o linfoma no hodgkiniano bien diferenciado difuso" Inicia tratamiento con Leukeran-Prednisona, 5 días cada 3 semanas, sin resultados positivos; en julio de 1989 hace series quincenales de vincristina, ciclofosfamida y prednisona durante 3 meses sin resultado sobre el tamaño de la hepatoesplenomegalia que mas bien sufre un aumento progresivo y apreciable. El añadido de Adriblastina cada 3 semanas no tiene influencia sobre el hemograma ni la organomegalia. Se plantea cobaltoterapia sobre bazo: 50 GY dos veces por semana y se consigue solo una pequeña disminución de su tamaño. En todo este transcurso de su enfermedad sus hemogramas muestran siempre una leucopenia moderada: 4.000 a 5.500 por mm³; la linfocitosis entre 70 y 80% es permanente; la trombocitopenia moderada: entre 70.000 y 140.000 por mm³, pero siempre con muy escasa y tardía retracción del coágulo. Tuvo epistaxis severas que le producían anemias corregidas con transfusiones de sangre y con sales de hierro.

Con estos antecedentes, a su ingreso en nuestro servicio en octubre de 1989, encontramos al paciente bien nurido, con aparente buen estado general, sin accesos de fiebre; al examen físico se encuentra una hepatomegalia que rebasa 17 cms. el reborde costal a nivel de la línea media-clavicular derecha y una esplenomegalia que rebasa dos centímetros de línea umbilical; con una longitud de 13 cms. en inspiración profunda; otros aparatos y sistemas sin anomalías. No se palpa ganglios superficiales.

El 26 de octubre de 1989 su hemograma muestra: Hematíes: 3.960.000 por mm³; Leucocitos: 5.450 por mm³; Hb.: 11,6 gms.%; Ht: 36%; N: 20%; E: 1%; Linfocitos: 50%; células pilosas: 29%; M.: 0%; Plaquetas: 115.000 por mm³; retracción del coágulo: 0%. Se vuelve a examinar sus hemogramas antiguos y se ve en ellos células pilosas que en esas ocasiones pasaron desapercibidas. Llamaban linfocitos atípicos a las células linfo-monocitoides que aparecían en los extendidos de sangre periférica. La prueba del torniquete es ++.

La punción biopsia fue difícil estudiándose solo el material extraído en la luz de la aguja de punción; en él se veía elementos linfoideos aislados, pero muchos de ellos tenían el aspecto de células pilosas.

El 27 de octubre de 1989 se estudia la sangre periférica en el microscopio electrónico y se obtiene el siguiente informe: "Se observan células similares a los linfocitos, de tamaño mayor, que presentan en su superficie prolongaciones citoplásmicas vellosas en la mayoría de ellas; aproximadamente en un 20% de las células se observa el complejo ribosoma-lamelar característico, cerca del núcleo. Conclusión: Leucemia de células pilosas (Hairy cell leukemia)". (Dr. Kasamatsu).

El estudio ecográfico de abdomen muestra: "Hígado de dimensiones difusamente aumentada y de aspecto homogéneo; vesícula biliar, vías biliares y páncreas de dimensiones normales y ausencia de cálculos; esplenomegalia acentuada, riñones normales; numerosos nódulos linfáticos en cadena periaórtica, hilio hepático y región peripancreática. Resumen: Hepatoesplenomegalia voluminosas y linfadenopatía abdominal". Su hepatograma muestra: GPT: 6 mU/ml; GOT: 7 mU/ml.; Bilirrubina total: 0,58 mg/dl.; Bilirrubina directa: 0,06 mg/dl.; Bilirrubina indirecta: 0,52 mg/dl. Hasta aquí el hepatograma muestra cifras normales. Pero la fosfatasa alcalina en sangres es de: 182 mU/ml (Normal: 20 a 48 mU/ml.); la gamma G.T.: 141 mU/ml. (Normal: 5 a 28 mU/ml. 0); la colinesterasa: 1.900 mU/ml. (normal de 3.000 a 9.300 mU/ml.).

El estudio electroforético muestra: 8,49 gs/dl de proteínas totales; 4,15 de albúmina; 0,36 de alfa1; 0,74 de alfa2; 1,03 de beta y 2,09 de gamma. Respecto a sus inmunoglobulinas: IgG: 1.800 mg/dl; IgM: 180 mg/dl.; IgA: 420 mg/dl.

A fines de noviembre de 1989 inicia tratamiento con Interferon Alfa-2b (Intrón A Schering Corporation, USA), en dosis de 2.000.000 de unidades/m² de superficie corporal, con buena tolerancia. Mejora su estado general, dismi-

nuye la sensación de plenitud gástrica precoz, sube de peso; el bazo ha disminuido de tamaño (de 15 cms. a 12 cms. en inspiraciones profundas) pero el hígado mas bien aumenta llegando a medir 23 cms. bajo el reborde costal a nivel de la línea medioclavicular derecha. Su hemograma sigue con leucocitos entre 4 y 5.600 por mm³; su hemoglobina entre 11 y 12 gms.% y continua su neutropenia y la presencia de células vellosas, alrededor del 15%; sus plaquetas en cambio, sin llegar a cifras normales se mantiene entre 130.000 y 140.000 por cc., pero siempre con anomalías en la retracción del coágulo: retracción tardía e incompleta. Ya no presenta epistaxis, y no hay otros síntomas hemorrágicos.

El 13 de junio de 1990 es sometido a esplenectomía; se envía al Servicio de Anatomía Patológica un fragmento de hígado y el bazo para su estudio. Se recibe el siguiente informe: "Infiltración hepática y esplénica por leucemia a células peludas, (20 de junio de 1990)". El post-operatorio fue muy accidentado por infecciones repetidas a nivel de la herida operatoria. El 27 de junio de 1990 su hemograma muestra: Hematíes: 3.490.000 por mm³; Leucocitos: 7.000 por mm³; Hb.: 10,8%; Ht.: 33%; Fórmula leucocitaria: N: 72%; E: 1%; M: 0%; L: 21%; Células pilosas: 6%; Plaquetas: 420.000 por mm³ y muy buena retracción del coágulo. Esta remisión parcial se mantiene hasta noviembre de 1990; excelente estado general, 82 kilos de peso; la hepatomegalia continúa disminuyendo muy paulatinamente: 14 cms. a nivel de la línea hemiclavicular y en inspiración profunda; no se palpa ganglios superficiales y se alimenta en cantidad normal, sin sensación de lleno precoz. Ha comenzado a ejercer sus tareas habituales. Continúa aplicándose sus dosis de interferón hasta completar el año de aplicación, término en el cual no se pudo llegar a una remisión completa. Se está planeando pasar al uso de la deoxicoformicina si se puede conseguir esta droga, que aún está en estado experimental.

COMENTARIOS

Frecuencia:

La LCP es en general una afección poco frecuente y apreciada entre el 2 y 5% de todas las leucemias. En estos últimos años la frecuencia aumenta por mejor conocimiento de la enfermedad y de su citología, calculándose que en los Estados Unidos se diagnostica entre 500 y 600 casos por año (5, 6, 7) Entre las leucemias linfáticas crónicas, donde se ubica a esta afección, de 100 pacientes, 80 corresponden a las leucemias linfoides crónicas, 10 a las leucemias prolinfocíticas y 10 a las LCP.

Sexo:

Hay una fuerte predominancia en el sexo masculino, variando según los autores, respecto al femenino, de 3,6:1 al 6,5:1 (5, 7, 8)

Edad:

Aparece sobre todo en el adulto maduro, entre los 23 y 88 años (7), con mayor frecuencia en la mitad de la cincuentena; la edad media es de 53 años.

Otros factores etiológicos:

En su etiología no fueron identificadas la presencia de caracteres profesionales, tóxicos o genéticos, aunque se sugiere, por la predominancia entre varones de 30 a 60 años, buscar una exposición a tóxicos profesionales, como el benceno en particular (7).

Fisiopatología:

El origen de las células pilosas ha sido durante largo tiempo discutida; el origen linfocitario, en particular el linfocitario B, fue difícil de poner en evidencia de manera positiva por el hecho de existir en su superficie celular un fuerte receptor para los factores Fc de las inmunoglobulinas y que trae, al mismo tiempo la fijación de numerosos anticuerpos (8).

Por otro lado, las células pilosas poseen ciertas características de las células monocitarias. Por fin, otros las consideran como células híbridas, que tienen las características inmunológicas de los linfocitos, y algunas capacidades funcionales y fagocíticas de los monocitos (8).

Con el progreso de la inmunología aparece con claridad el origen linfocitario B de las células pilosas. El uso de los marcadores de los linfocitos T y B, desarrollados en los primeros años de 1970, muestran que las células de los pacientes con LCP tienen la naturaleza de linfocitos B (9). Las inmunoglobulinas de superficie son monoclonales ya que no llevan sino una cadena ligera de kappa o gamma; por otro lado, la cadena ligera puede ser un solo isotipo, lo mas a menudo gamma o alpha, o de varios isotipos, en general alpha-gamma. La síntesis de inmunoglobulinas de superficie por esas células ha sido demostrada y los métodos de biología molecular han permitido demostrar que existe en el interior de estas células una reordenación de los genes de inmunoglobulinas que codifican las cadenas ligeras y pesadas (7). En fin, las reacciones con los anticuerpos antimonoclonales anticélulas B son positivas.

En 1978, Saxon, A. y colaboradores (10) presentan el caso de un paciente con un cuadro típico de LCP en sus aspectos clínicos, anatomopatológicos y citológicos, pero la fenotipificación demostró en forma inequívoca que era una variante producida por células de la línea linfoide T. Alrededor de 15 casos de LCP a linfocitos T o a un marcador híbrido T-B han sido identificados (11). Los linfocitos T forman las típicas rosetas espontáneas con eritrocitos de camero, reaccionan con un suero antilinfocítico T, no tiene reactores de membrana para complemento o la fracción Fc del IgG ni tienen inmunoglobulinas ligadas a la

membrana ni citoplasmáticas y no sintetizan espontáneamente inmunoglobulinas in vitro (10).

De particular interés con relación a la LCP en que la célula neoplásica es una variante de un linfocito T, es la asociación de la enfermedad con un raro retrovirus humano, el HTLV II, que fue inicialmente aislado de una línea celular obtenida del bazo de un paciente con una LCP a linfocitos T. (11).

Este virus está relacionado con el HTLV I, que es más común y se obtiene de pacientes que padecen de leucemia del adulto a células T, y se observa en el extremo sudoeste del Japón, en el distrito de Kiushu. En cuanto a la asociación del virus HTLV II en un simple paciente con LCP a linfocitos T, no está aclarado si es una circunstancia fortuita o habría una relación etiológica, ya que este virus II ha sido también encontrado en individuos normales. Lo cierto es que no hay una relación entre este virus y las formas usuales de LCP a linfocitos B.

Respecto a la situación de las LCP dentro de los síndromes linfoproliferativos B, diferentes marcadores B muestran las células pilosas son más maduras; las reacciones con diferentes anticuerpos monoclonales permiten distinguirlas de otras hemopatías linfoides crónicas (13). Anderson y colaboradores (12) manifiestan tratarse de hemopatías pre-plasmocitarias y estarían ubicadas entre las leucemias prolinfocíticas por un lado y las macroglobulinemias y el mieloma por otro.

Entre las últimas investigaciones efectuadas recientemente figura la producción, por las células pilosas, del factor de crecimiento para las células B (B-cell growth factor) (14), capaz de hacer proliferar los tricoleucocitos, de modo que estas células son capaces de mantener su autoproliferación.

Sintomatología. Circunstancias del descubrimiento de la enfermedad

El comienzo de la enfermedad es usualmente insidioso (4, 5, 6); a veces es descubierta por el hemograma efectuado sistemáticamente en paciente con sintomatología de una enfermedad diferente: 9% de los casos. Los síntomas que más frecuentemente se presentan en su comienzo clínico son la astenia, fatiga, pérdida de peso y otras decadencias constitucionales: el 51% de los pacientes; por equimosis espontáneas, púrpuras, epístaxis o gingivorragias en el 9%; pesadez o dolores en el cuadrante superior izquierdo del abdomen en el 14% de los casos y la infección fue la presentación inicial en el 17%. Ninguno de estos síntomas es específico de la LCP.

Signos físicos:

No hay un signo físico patognomónico de la enfermedad, pero el hallazgo más común en el momento del diagnóstico inicial de la enfermedad es la

esplenomegalia, invariablemente el más prominente hallazgo físico. Está presente en el 60 al 90% de los casos según las series; su tamaño es variable, y puede no ser palpable (7% de los casos) (5). A título indicativo pasa el reborde costal 3 cms. (14%), de 4 a 10 cms. (40%) y más de 10 cms. en el 18% de los casos. El hígado es palpable en el 20 al 40% y es, en general, de grado moderado; muchas veces es de tamaño normal como en nuestro paciente Caso 1, pero también puede ser de mayor tamaño (15). En nuestro paciente Caso 2, su hígado tenía su borde inferior palpable a 22 cms. bajo el reborde costal a nivel de la línea hemiclavicular derecha. Cuando la hepatomegalia está presente coincide con una esplenomegalia.

Hay adenopatías palpables evidentes en menos del 20% de los casos y son en general pequeñas y discretas (9); las adenopatías profundas abdominales, en las exploraciones operatorias cuando la esplenectomía (inexistentes en nuestro Caso 1), son por el contrario más frecuentes, sobre todo a nivel del hilio hepático y a nivel lumbo-aórtico, como en nuestro caso 2.

Manifestaciones clínicas menos frecuentes son las lesiones ósea (16), en particular a nivel de la cabeza y del cuello del fémur y, a veces, de la pelvis. Semejan las lesiones del mieloma múltiple, y el cráneo y las vértebras pueden también sufrir infiltraciones osteolíticas; las lesiones pueden ser muy dolorosas y provocar fracturas patológicas. Las irradiaciones locales calman usualmente los dolores y la prednizona trae un rápido y temporario alivio. En muchos pacientes las lesiones pueden aparecer después de la esplenectomía (infiltración de la médula ósea: "hogar" secundario?). Las lesiones osteolíticas no traen necesariamente un pronóstico de sobrevida corta (17), pues hay varios reportes de pacientes que han sobrevivido muchos años.

Las manifestaciones autoinmunes son otra característica de la enfermedad (19); ocasionalmente trastornos sistémicos severos de periarteritis nodosa puede observarse, pero más frecuentemente lesiones de vasculitis en forma de eritema nudoso o lesiones perivasculíticas de piel (18). Muy raramente afecta el sistema nervioso central en forma directa (8).

Signos biológicos:

Sangre: En el diagnóstico la mayoría de los pacientes son pancitopénicos, asociándose en grado variable, la anemia, leuco-neutropenia y la trombocitopenia; en el momento del diagnóstico el 60 al 70% de los pacientes los presentan. La leucopenia es lo más frecuente, y una cifra inferior a 3.000 leucocitos por mm³ está presente. En el 30% de los casos están en cifras normales, y las formas hiperleucocitarias, por encima de 10.000 leucocitos por milímetro cúbico e integrados especialmente por tricoleucocitos, son raras y son excepcionales las grandes hiperleucocitosis. Pero cualquiera sea la cifra de glóbulos blancos, el signo más importante desde el punto de vista hematológico

es la existencia de una neutropenia (polimorfonucleares en cantidad menor a 1.500 por mm³ en cifras absolutas).

La anemia, con concentraciones de hemoglobina menores de 12 gramos por mm³ se encuentra sobre el 80% de los casos, así como la trombocitopenia (plaquetas en cantidad menor a 150.000 por mm³) en los 2/3 de los casos; ellas debidas a una insuficiencia medular y agravadas por el hiperesplenismo cuando la esplenomegalia es más importante.

Un aspecto peculiar y de gran significación es la depleción monocitaria, manifestada en la fórmula diferencial, nivel que en cifras absolutas oscila entre 1 y 80 monocitos en la mayoría de los pacientes, comparando con los valores normales de 200 a 900 monocitos absolutos por mm³. La monocitopenia es una persistente y segura manifestación de una deficiencia sistémica en monocitos y macrófagos (20). La disminución sistémica y persistente en el número de monocitos indudablemente contribuye al menoscabo de la inmunidad celular mediata, característica de la LCP y explica la inusual vulnerabilidad a las infecciones, que causa la mayoría de las muertes (8). La neutropenia parece tener menos importancia que la monocitopenia, pero en cualquier forma, la concurrencia de ambos debilita las defensas del huésped. La reducción de la cantidad de células neoplásicas por quimioterapia o esplenectomía generalmente tiene poco efecto sobre los niveles siempre bajos de monocitos.

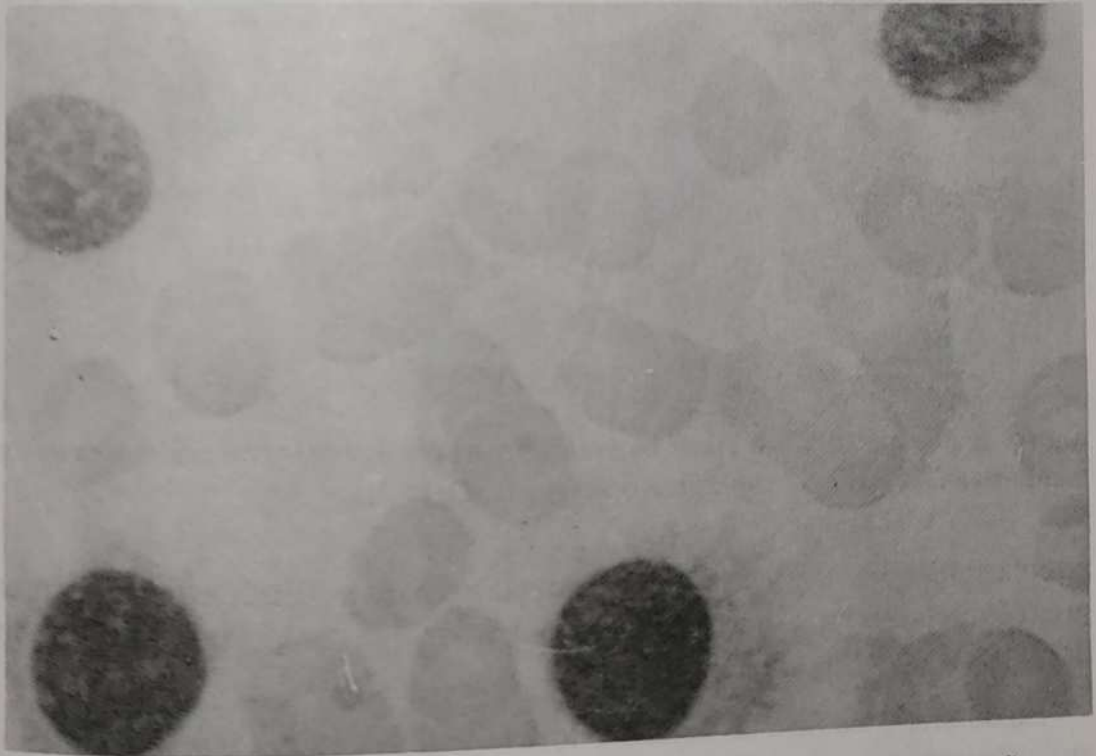


Figura 1: Aspecto de las células pilosas en la sangre periférica del Caso 1: finas y delicadas proyecciones citoplásmicas (Caso 2).

La célula pilosa o tricoleucocito: El diagnóstico de la LCP debe ser confirmado por el hallazgo en la sangre periférica o en la médula ósea de la célula mononuclear patognomónica de esta entidad: la célula pilosa o tricoleucocito; su identificación constituye la llave del diagnóstico (8).

En los frotis de sangre periférica coloreados con Wright el citoplasma de las células pilosas está poco preservado, pero en una buena extensión de sangre la morfología clásica característica puede ser reconocida; la naturaleza pilosa de las células tumorales es menos evidente en las células confinadas a la médula ósea que en aquellas que se presentan en extendidos finos de sangre periférica.

La célula pilosa, de talla variable, es generalmente mayor que un linfocito y presenta un citoplasma pálido, de basofilia discreta, sin gránulos, de borde irregular, indefinido por la presencia de una cabellera fina y delicada, o desgredada, o con proyecciones anchas, obtusas o rizadas. Su núcleo es oval o redondo o reniforme o en granos de café o endido o bilobado; estas variantes

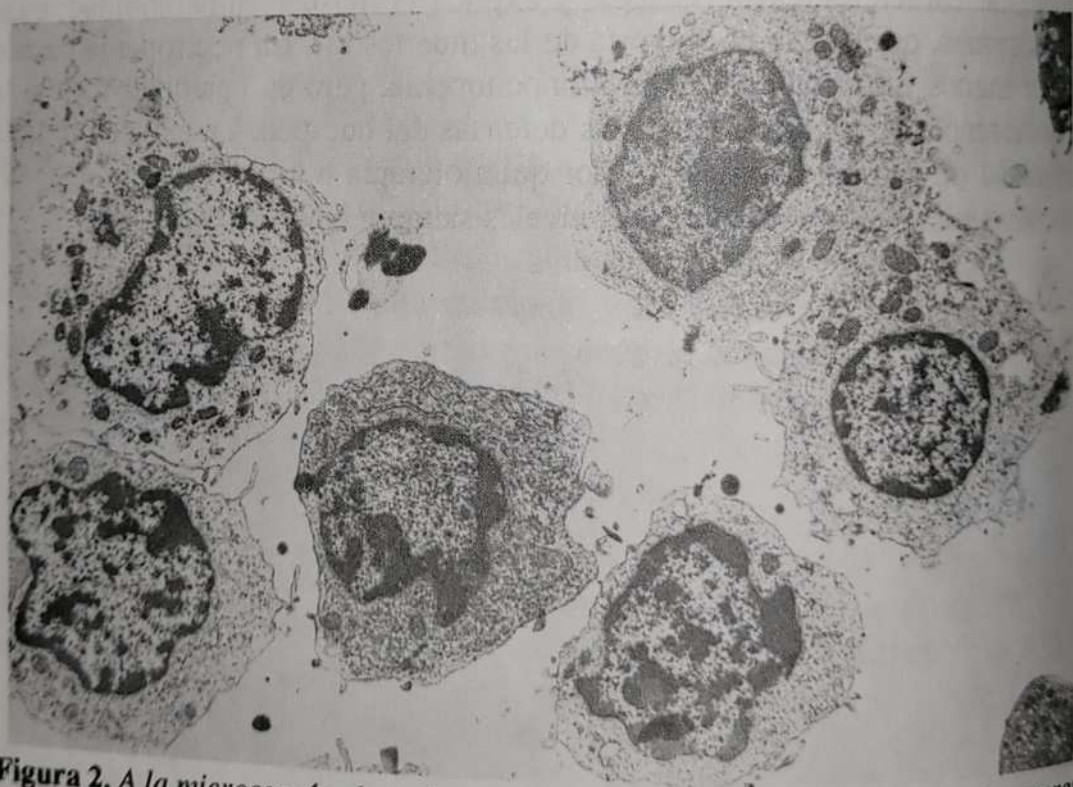


Figura 2. A la microscopía electrónica: Núcleos heterogéneos con cromatina marginada; algunos flagelos citoplásmicos delgados (Caso 2).

citoplásmicas y nucleares varían de paciente a paciente. El núcleo es ligeramente excéntrico, la cromatina es fina y esponjosa y no es compacta como el núcleo del linfocito (5) (Figura 1).

En contraste de fase las células pilosas son mas grandes que los linfocitos, su citoplasma es irregular, y sus prolongaciones finas le dan el aspecto cabelludo o piloso característico (5). La visión de las células pilosas en contraste de fase es más característica que en el microscopio óptico y su valor para el reconocimiento de las células pilosas debe ser recalado.

En microscopía electrónica de transmisión (4, 5, 7), la cabellera del citoplasma es sorprendentemente expuesta. Células finamente flageladas, cos. (Fig. 2); otras veces las proyecciones citoplásmicas son más cortas, más anchas y menos numerosas. Los núcleos son morfológicamente heterogéneos y todos ellos muestran una cromatina marginada o típica de los linfocitos inmaduros (Fig. 3); algunos de ellos son muy irregulares, mellados, enmuescados. Las prolongaciones vellosas del citoplasma son mucho más llamativas en el microscopio electrónico de barrido (5).

Inclusiones ultraestructurales intracitoplásmicas fueron, por primera vez, reportadas por Zucker-Franklin en los linfocitos de una leucemia linfática crónica (12, 22). Se las encuentra más frecuentemente en las LCP, aproximadamente en el 50% de estos enfermos; su frecuencia de aparición varía entre el 0,2 y 100%. Denominada también estructura de Zucker-Franklin, el complejo ribosoma-lamelar o laminar con que se le conoce ahora, se caracteriza por capas alternantes de gránulos ribosómicos entre laminillas fibrosas (22) (Figura 4). Estructuras similares se han encontrado en tejidos animales (monos) y en plantas, aunque las apariencias estructurales en estos últimos casos, no es idéntica con las descritas en la LCP, en la leucemia linfática crónica, en la leucemia monoblástica aguda, en la macroglobulinemia de Waldenström y en el síndrome de Cushing. El complejo ribosomalamelar aparece como cilindros de 2.2 a 4.1 micras de largo en los cortes transversales, con un diámetro interno



Figura 3. Cromatina típicamente marginada y una imagen nucleolar; se ve 2 estructuras de Zucker-franklin.



Figura 4. Típica estructura o complejo ribosoma lamelar que puede verse hasta en el 50% de los casos de LCP. (Caso 1).

relativamente constante de 0,42 micras; la anchura de la pared del cilindro depende del número de laminillas como del contenido del espacio interlaminar. Su naturaleza exacta y su importancia en el proceso leucémico quedan por ser determinadas.

En este trabajo la confirmación del diagnóstico de los dos casos expuestos se obtuvo mediante el estudio por microscopía electrónica de la sangre periférica de los pacientes C.R. y J.A. en el Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud por los Dres. Elena Kasamatsu, José Bellassai y Graciela Russomando (22a), en cuyo informe manifiestan que en ambos casos se observan células similares a linfocitos, de tamaño mayor, de núcleo ovoide, algo convoluto, con nucleolo presente en algunas, y presentan en su superficie citoplásmica prolongaciones vellosas en la mayoría de ellas; aproximadamente en un 20% de estas células se observa el complejo ribosoma-lamelar característico. (Fig. 3 y 4).

Anatomía Patológica A) Médula ósea: En todo paciente sospechoso de tener una LCP debe practicarse una biopsia de médula ósea; ella está involucrada en todos los pacientes, en forma parcial en el 75% de los casos y en forma completa en el 25% (22a.). La simple punción-aspiración generalmente es "blanca", ya que la infiltración celular de la médula ósea está fuertemente apretada por fibras de reticulina que atrapan a dichas células en un proceso favorecido por su cabellera.

Al examen microscópico con bajo aumento se encuentran 3 tipos de

infiltración: a) pequeños y múltiples infiltrados de células pilosas (20% de los casos); b) áreas confluentes mayores con tejido medular normal intermedio (55%), y c) reemplazo completo por células pilosas de los tejidos hematopoióticos normales y del tejido adiposo (23). El infiltrado consiste de células mononucleares, ampliamente espaciadas, formando un aspecto esponjoso o como nido de abejas, resultante de la interacción de sus largas prolongaciones citoplásmicas; la estructura reticular está acentuada por la densa red de fibras; los límites entre infiltrados y tejido hematopoiótico están pobremente delimitados.

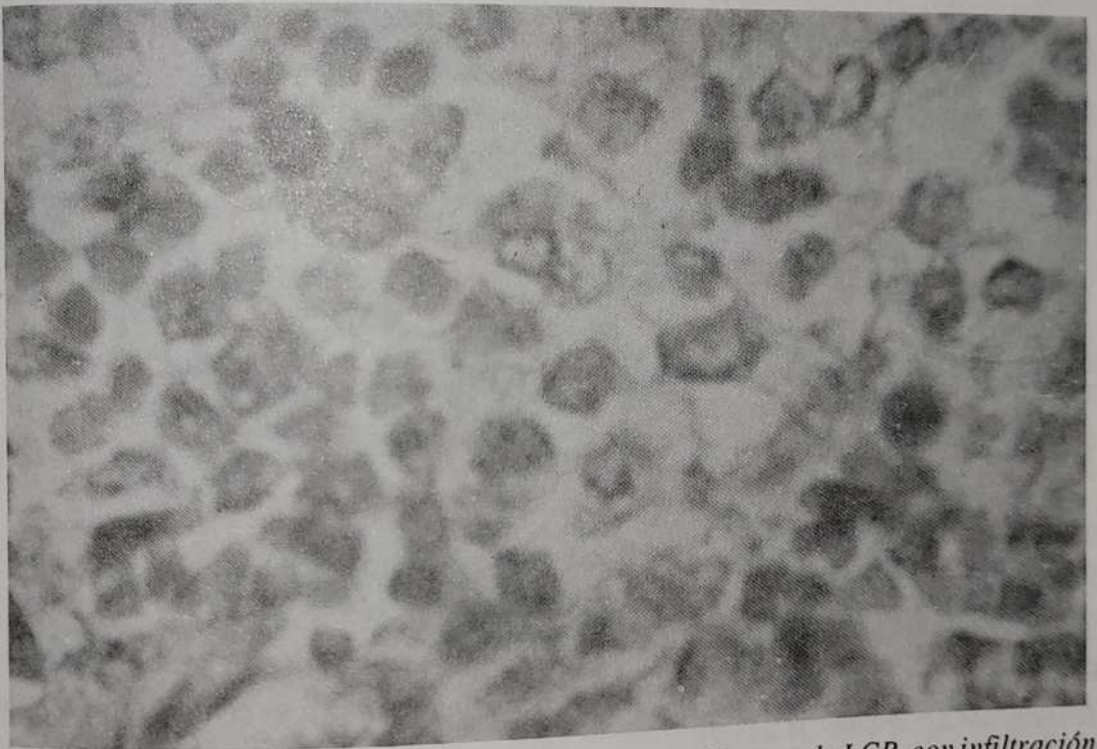


Figura 5. Estructura histológica particular y única del bazo en la LCP, con infiltración difusa y con células separadas, muy diferentes del aspecto cargado de otras leucemias y linfomas. (Caso 2).

El tejido residual hematopoiético no muestra cambios específicos en las biopsias con reemplazo incompleto. Mismo cuando el reemplazo por células pilosas es completo, no se ve el aspecto atestado que se observa en otras leucemias y linfomas, porque los núcleos son mantenidos separados por las prolongaciones citoplásmicas de las células pilosas. La más prominente reacción del estroma es la desintegración de los sinusoides, acompañada de edema y extravasación de hematíes. La naturaleza pilosa de las células tumorales es menos evidente en las células confinadas en la médula que en los frotis delgados de sangre periférica o de médula ósea.

B) Bazo: El tamaño del bazo en la LCP va desde los 500 gramos a kilos (en media: 2 kilos) y muestra congestión e infarto recientes y antiguos. El cuadro histológico es bastante distinto del de las otras leucemias y linfomas; la lesión

es difusa, no hay tumores circunscritos (24). Microscópicamente la arquitectura está reemplazada por una población de células linfoides que están uniformemente espaciadas por las proyecciones citoplásmicas. Ellas invaden la pulpa roja, los cordones y los senos y éstos, a menudo no son reconocibles por la marcada infiltración. La pulpa blanca está disminuida o ausente porque la acumulación de la células pilosas causa su atrofia por presión (Fig. 5).

En el bazo normal, los senos están revestidos por células endoteliales

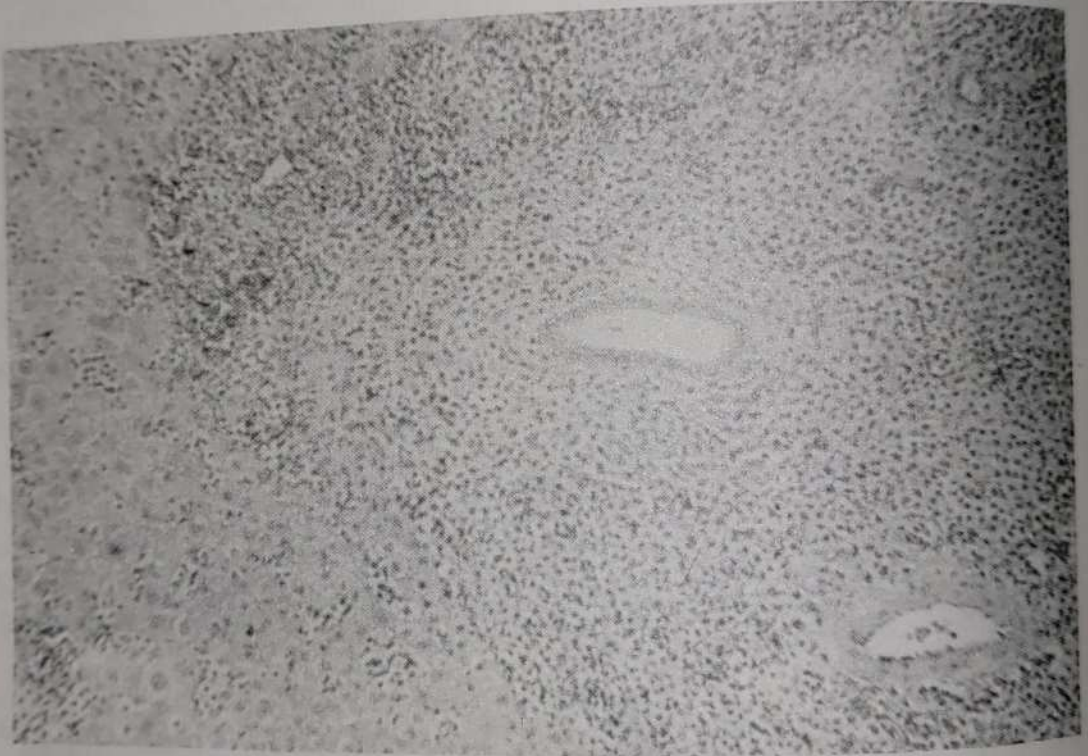


Figura 6. En hígado los espacios porta están infiltados por células muy poco densamente agrupadas. (Caso 2).

circundadas por fibras anulares que semejan los zunchos de un barril; de éstas parten las fibras reticulares longitudinales de los cordones de Billroth. De estas a su vez parten fibras reticulares laterales que las conectan con las anulares. En el bazo de la LCP hay una lesión vascular única, que se ve siempre (25): son los "seudosenos", que aparecen en la pulpa roja como formaciones sinusoidales y con un contenido de células pilosas, leucocitos y hematíes, y una pared que está alineada por células pilosas que reemplazaron a las endoteliales, parcial y luego totalmente, con degeneración de las fibras anulares. De una dilatación extrema de los seudo senos resultan los "largos sangüineos"; estas lesiones pueden ser consideradas como un criterio histopatológico de LCP; los seudosenos pueden ser múltiples y cuando se agrupan aparecen con un aspecto angiomatoso.

C) Hígado: El hígado puede estar de ligera a moderadamente aumentado de tamaño; son muy raros los de tamaño gigante, como ocurre con nuestro Caso 2 (15). Un número variable de espacios porta quedan expandidos por lesiones

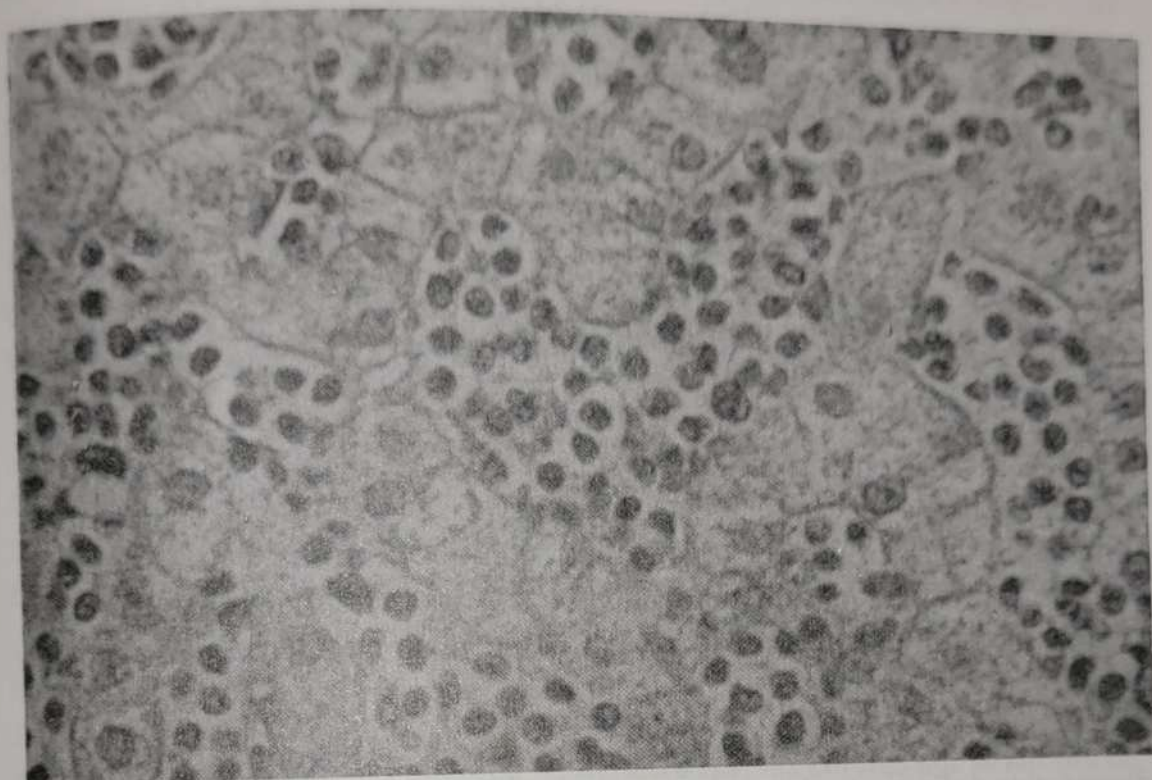


Figura 7. Hígado con arquitectura parenquimatosa conservada y senos distendidos por la presencia de células pilosas separadas y de aspecto homogéneo, sin apelotonamientos.

angiomatosas que semejan hemangiomas, consistentes en numerosos espacios dilatados semejando laberintos, cuyas paredes están alineadas por una capa de células pilosas; en el estroma intermedio también contiene numerosas células pilosas. Las lesiones están usualmente confinadas a áreas portales, bien delimitadas, del parénquima hepático adyacente (Fig. 6). En los lobulillos, cuya arquitectura está conservada, lesiones similares afectan los sinusoides (Fig. 7). Las lesiones angiomatosas hepáticas y los seudosenos esplénicos parecen ser, morfológicamente, anomalías anatomopatológicas conexas; no hay nódulos tumorales circunscritos.

D) Ganglios linfáticos: El comprometimiento de los ganglios linfáticos no es la regla; los pacientes con adenopatías tienen, generalmente, ganglios superficiales pequeños localizados en una región. El porcentaje es escaso: menos del 20%. La adenopatía abdominal puede ser prominente: 4 de los 14 pacientes en los casos de Turner (1); así ocurrió en nuestro Caso 2, con adenopatía abdominal prominente. Microscópicamente la arquitectura está parcialmente conservada (8) y las células pilosas se ven predominantemente en las zonas T. Tardíamente, en el curso de la enfermedad puede haber adenopatías voluminosas, especialmente hilio-mediastinales y abdominales. Las biopsias revelan un peculiar aspecto de los infiltrados en la LCP, en los cuales los núcleos están uniformemente espaciados por sus apéndices citoplásmicos tanto que las células semejan un "huevo frito"

Diagnóstico positivo: La célula pilosa ha sido comparada con la célula de Reed-Stenberg del linfoma de Hodgkin, ya que su presencia es también esencial para el diagnóstico de la LCP. El hallazgo y la caracterización de las células pilosas en sangre periférica son patognomónicos.

El porcentaje y la caracterización de estas células en sangre periférica es muy variable: las cifras van de 0,5 a 90%. Por otra parte estas células, por artefactos de frotis (frotis impropriamente extendidos), pueden perder la apariencia vellosa por diseminación o fusión de las prolongaciones citoplásmicas; también puede afectar sólo a un muy pequeño número de células mononucleadas en ciertos pacientes y escapar así a la detección. Además, artificialmente, las células pilosas pueden ser creadas en frotis de sangre normal cuando ésta es extraída y se deja permanecer largo tiempo antes que los frotis sean hechos (26), más aún si la sangre ha sido guardada en refrigerador. El diagnóstico de LCP requiere un alto índice de sospecha y un cuidadoso examen de los frotis de sangre periférica.

El estudio de la biopsia de médula ósea es considerado un procedimiento diagnóstico definitivo y determina una caracterización inequívoca en todos los pacientes sospechosos de LCP, más aún si las secciones de médula ósea son revisadas periódicamente.

La célula pilosa, a más de sus características morfológicas que permiten reconocerla, tiene también una serie de aspectos que, colectivamente, son diagnósticos y que distinguen a la LCP de otros linfomas y leucemias (8): a) Isozima 5 de la fosfatasa ácida resistente a la acción del ácido tartárico (TRAP); b) complejo ribosoma lamelar en el citoplasma, visible al microscopio electrónico; c) Potentes receptores de superficie para el C3; d) Receptores para la fracción Fc de la inmunoglobulina, y e) Frecuente expresión de una inmunoglobulina monoclonal de superficie. La actividad de la isoenzima 5b de la fosfatasa ácida en las células de la LCP es diferente cuantitativa y cualitativamente de la actividad en las células linfosarcomatosas y en las de la leucemia linfática crónica. La actividad enzimática en las células pilosas es fuerte y es resistente a la acción del ácido tartárico, (TRAP = tartrate-resistant acid phosphatase), mientras que en las células linfoides de las otras dos enfermedades citadas es muy débil y es inhibida por el tartrato (27). Esta diferencia claramente a las células pilosas de los linfocitos y los monocitos; sin embargo fue observada posteriormente esta característica en las células de Gaucher, en las células epitelioides del granuloma de la Enfermedad de Hodgkin y en los osteoclastos multinucleados del tumor óseo a células gigantes, todas las cuales comparten la misma antigenicidad (28).

Diagnóstico diferencial: La LCP fue frecuentemente no diagnosticada como tal en el pasado y probablemente hasta ahora lo es; la literatura refleja la dificultad en reconocerla y la falta de familiaridad con el aspecto morfológico patognomónico de las células de esta afección, sobre todo en los casos más raros

de LCP con hiperleucocitosis y de gran hepatoesplenomegalia. El diagnóstico diferencial (1) incluye: la leucemia linfática crónica y la leucemia prolinfocítica, con linfocitosis absoluta, por encima de los 5.000 por milímetro cúbico y adenopatía superficial que puede ser importante; el linfoma linfocítico con participación leucémica o no, en que la médula ósea está fundamentalmente envuelta la pulpa blanca; la macroglobulinemia de Waldenstrom que se reconoce por su gammopatía IgM; la histiocitosis maligna (reticulosis histiocítica medular) puede tener una presentación clínica parecida a la LCP, con hepatoesplenomegalia y el carácter infiltrativo sinusoidal es similar en las dos afecciones, pero en la histiocitosis maligna se asocia con una linfadenopatía generalizada, marcada atipia citológica con mitosis y eritrofagocitosis y la evolución es rápidamente fatal; las leucemias agudas y crónicas monocíticas y mielomonocíticas se distinguen bien de la LCP por la apariencia de las células en la sangre periférica y en la médula ósea, y las formas crónicas de ambas pueden semejarse por su esplenomegalia, su linfadenopatía mínima y su curso crónico, pero las lisozimas séricas tiene niveles aumentados en la leucemia monocítica y la TRAP no se ve en las células monocíticas; en la sangre periférica la LCP puede presentar semejanza con las células del síndrome de Sezary pero las lesiones cutáneas de éste no se ven en la LCP. Otros diagnósticos diferenciales son la mononucleosis infecciosa, las linfocitosis virósicas, la mielofibrosis y la anemia aplástica, más aún en los raros casos de una médula ósea hipoplástica de la LCP (11), con marcada pancitopenia y sin bazo palpable; el hallazgo de una esplenomegalia, sin embargo, debe arrojar serias dudas sobre el diagnóstico de anemia aplástica.

COMPLICACIONES: La susceptibilidad mayor a las infecciones no es selectiva; estos pacientes, que tienen una disminución de sus defensas (neutropenia, monocitopenia, menoscabo de la inmunidad mediata) desarrollan infecciones por agentes piógenos, no piógenos e infecciones mixtas, que tienen un pobre pronóstico comparados con pacientes normales (29). Hay casi igual número de infecciones a bacterias gram-positivas y gram-negativas, así como obstinadas invasiones sistémicas por micoplasmas atípicos u hongos oportunistas son usualmente prevalentes (29, 30, 31).

Los dos tipos más frecuentes de infecciones son bacteriemias y neumonías; las primeras son más frecuentemente producidas por *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*; las neumonías, sobre todo aquellas fatales, son causadas por neumococos, aspergilos, *seudomonas*, *Pneumocystis carinii* o sus combinaciones.

Las infecciones granulomatosas, como las producidas por el *Mycobacterium tuberculosis* no es rara, y las producidas por *Mycobacterium kansasii* son comunes sobre todo en los Estados Unidos; son más raras las coccidioomicosis. Otras afecciones micóticas reportadas son las producidas por cándidas,

cryptococos, aspergilos, histoplasma, blastomices (32). El coccidioides es un patógeno oportunista y es, a menudo, un problema para pacientes inmunodeprimidos. Las infecciones oportunistas son determinadas por la inmunidad celular trastornada, y están relacionada prominentemente con la administración de corticosteroides.

La monocitopenia, que persiste en la mayor parte de los pacientes esplenectomizados (la neutropenia puede corregirse siquiera en parte), se vuelve proporcionalmente más importante para predisponer a la infección, y sobre todo las infecciones no piógenas pueden aumentar relativamente.

Tratamiento: El pasado, el presente y el futuro de la terapéutica de la LCP ha evolucionado favorablemente en el transcurso de los últimos 12 a 15 años. Un diagnóstico exacto y una comprensión de la historia natural de la enfermedad son necesarios y fundamentales para el buen manejo de la misma (11).

Hay casos en que la enfermedad es diagnosticada en forma casual, en ocasión de un hemograma de rutina; muchos de estos pacientes tienen una enfermedad muy indolente, en los que no se observa progresión de la enfermedad. Pacientes de esta categoría pueden sobrevivir por muy largos años sin requerir tratamiento. Entonces la observación y los controles periódicos de laboratorio son necesarios. Los pacientes requieren tratamiento si es que exhiben una pancitopenia progresiva y complicaciones infecciosas (3). Silingardi refiere la remisión espontánea en 2 pacientes (15) y Bouronole en 1 (5).

La esplenectomía debe ser indicada en los pacientes con una pancitopenia moderadamente severa y con una esplenomegalia importante y es imperiosa en los pacientes que desarrollan hiperesplenismo, manifestado por marcada anemia que requiera repetidas transfusiones de sangre o por marcada trombocitopenia, y/o esplenomegalia masiva y/o síntomas de infartos esplénicos. En casos de infecciones severas repetidas atribuibles a neutropenia o monocitopenia es una emergencia, así como en pacientes con hematomas esplénicos o ruptura de bazo.

La respuesta o remisión puede ser: a) **parcial**: si hay alguna mejoría hematológica pero el número de células pilosas sigue al mismo nivel que previamente a la intervención; b) **buena**: si hay mejoría hematológica en todos los elementos de la sangre y el número de células pilosas es menor que antes de la intervención; c) **completa**: cuando hay un retorno a los valores hematológicos normales y hay desaparición de las células pilosas de la sangre periférica y de la médula ósea; d) hay fracaso terapéutico si los síntomas y signos físicos y de laboratorio no se han modificado (3).

Aproximadamente un 75% de los pacientes tienen una respuesta a la esplenectomía; quizás el 50% no requerirá tratamiento por varios años (7). Jansen (33) en un amplio estudio retrospectivo multicéntrico encuentra que la sobrevida actuarial para el grupo esplenectomizado fue aproximadamente del

65% a los 5 años, comparado con un 33% en pacientes no esplenectomizados. Beneficios comparables obtenidos con la esplenectomía han sido reportados en otras largas series. La esplenectomía parece ser efectiva por razones que están en relación con la biología de la LCP; estas células tienen, al parecer, requerimientos ambientales bien circunscriptos para su crecimiento, a los cuales responde mejor el tejido esplénico en primer término y en menor grado la médula ósea; de ahí que la esplenectomía trae la remoción de los sitios favorables de la proliferación de las células pilosas, y, por otra parte, anula el rol del hiperesplenismo en la pancitopenia, (11).

Aunque la esplenectomía se sitúe en primer término en el tratamiento de la LCP, alrededor del 40% de los pacientes esplenectomizados manifiestan después de la intervención, un aumento gradual y progresivo de la infiltración medular que se manifiesta como una fase leucémica o como un empeoramiento de la pancitopenia (34). Estos son bien manejados con clorambucil (Leukeran), en dosis bajas: 4 mlgs diarios por vía oral, cuyo uso juicioso mejora la sobrevivencia y disminuye la mortalidad, pero no aumenta significativamente los niveles de neutrófilos en los postesplenectomizados. Esta es una importante limitación porque las infecciones desarrolladas durante las neutropenias causan cerca del 60% de la mortalidad.

Con el litio y los andrógenos se citan raros éxitos. La quimioterapia agresiva ha sido reportada útil en pacientes seleccionados, relativamente jóvenes, pero es generalmente difícil y peligrosa.

Dosis bajas de corticosteroides pueden ser útiles en las complicaciones vasculíticas, y nunca como una terapia primera de la afección. La irradiación del bazo en dosis bajas puede dar respuestas parciales y generalmente de corta duración, y las recaídas ocurren generalmente entre los 3 y los 12 meses; la irradiación esplénica puede ser una terapéutica de elección en pacientes con LCP en fase leucémica, y el procedimiento es inaplicable en pacientes con leucopenia.

El trasplante de médula ósea, potencialmente curativo, no es actualmente aplicable salvo en casos de mellizos idénticos, por los riesgos del trasplante de médula ósea alogénica y la edad generalmente avanzada de estos pacientes.

La disponibilidad del **Interferón** ha sido un mayor avance en el tratamiento de LCP. En 1984, Quesada y colaboradores (935) muestran la eficacia del Interferón natural, crudo y parcialmente purificado en el tratamiento de esta afección. Resultados posteriores de un buen número de centros, usando el Interferón purificado biosintético recombinante, han confirmado las observaciones originales en relación con su eficacia en el tratamiento de la LCP (34, 36, 37).

El producto original ya había sido estudiado durante los últimos 15 años, en sus efectos sobre varias malignidades hematológicas con capacidad prolifera-

tiva y se ha determinado sus resultados alentadores, especialmente en lo que concierne al alfa interferón. Hay pocos datos sobre el rol de los otros interferones: beta y gamma; datos preliminares sugieren muy poca actividad de los interferones gama en la LCP y sobre el rol del beta interferón aún se está en investigación.

Para el uso en las LCP hay dos alfa interferones recombinantes actualmente disponibles para el tratamiento: 1 IFR alfa-2a (Roferon, Hoffman La Roche, N. Jersey) y el IFN alfa-2b (Intron A, Schering Corporation, N. Jersey). Ambos agentes difieren estructuralmente en que el alfa-2a tiene un residuo de cisteína en posición 23 mientras que el alfa-2b tiene un residuo de arginina; cualquiera de ambos es muy activo, dando una tasa total de remisiones (RC + RP) de 80%, aunque la remisión completa sola es del 11% (34).

En general la respuesta al Interferón es, para las plaquetas, de más o menos 2 meses y para los granulocitos de 4 a 6 meses; la esplenomegalia, si presente, empieza a disminuir.

No hay un completo acuerdo sobre las dosis a usar ni sobre el tiempo que se debe mantener el tratamiento. Hay acuerdo en que la dosis deben ser bajas en relación con lo que se necesita en otras afecciones: 2.000.000 por metro cuadrado, administrada 3 veces por semana, por vía subcutánea, y puede ser autoadministrada. Esta dosis se mantiene en general por un período mínimo de un año; un asunto no resuelto aún es el tratamiento de mantenimiento después del año de terapia o si debe ser mantenido de por vida.

Aunque el tratamiento parece ser eficaz, mismo en pacientes no esplenectomizados, persiste la duda de si la esplenectomía es o no necesaria.

Los resultados muestran claramente que el alfa-interferón es una terapéutica altamente efectiva (11); en un estudio multicéntrico que incluía 64 pacientes, 5% mostraron remisiones completas, 70% remisiones parciales (normalización de cómputos sanguíneos), 14% respuestas menos satisfactorias y 4,5% sin respuesta (Golomb, H.M. et al., citado por Golde) (11).

La toxicidad de las dosis bajas de Interferón-alfa es relativamente leve y es casi universal: fiebre, malestar y fatiga en el día de la inyección (34) y que semejan una influenza en el 90% de los casos; náuseas, vómitos y anorexia en el 30 a 50% de los casos; trastornos de piel en el 50% y síntomas del sistema nervioso central y periférico 20%. Los síntomas mejoran notablemente cuando la terapéutica progresa.

Pentostatin: (2- deoxicoformicina) (34). Este agente quimioterapéutico experimental es un análogo estructural de la adenosina que inhibe la adenosinadiaminasa que es una enzima que cataboliza la diaminación de la adenosina en el metabolismo intermediario de la purina. Esta enzima está presente en su mayor actividad en los tejidos linfoides: bazo, ganglios, timo.

La concentración de adenosina-diaminasa es más alta en las células T que en las B y particularmente alta en las leucemias linfoblásticas. Se demostró su actividad en la leucemia prolinfocítica y en la micosis fungoides y muy poca acción en el mieloma múltiple.

Su alta efectividad en la LCP fue demostrada por Spiers y colaboradores en 1984 (38) y confirmada por ellos en 1987 (39), y los ensayos comenzaron casi simultáneamente con los del Interferón, pero la experiencia es menos extensa, pues el medicamento es sólo suministrado por Cancer Nat. Institute en los EE.UU., no estando a la venta al público.

Diferentes relatos muestran que las respuestas a la 2-deoxicoformicina (40, 41) son muy rápidas y típicamente aparecen en días o semanas. Kraut y colaboradores obtienen remisión completa en 9 de 10 pacientes, usando pequeñas dosis de 4 mlgs por metro cuadrado de área de superficie corporal cada dos semanas (40), con mínimos efectos colaterales; varios de ellos no fueron esplenectomizados, sea porque rehusaron ser operados o porque no fueron considerados buenos candidatos a la cirugía, por eso no se considera a la esplenectomía como una condición necesaria para el tratamiento exitoso con deoxicoformicina.

Pacientes que fallan al tratamiento con alfa-interferón o que recaen después de discontinuarlo, pueden responder a la deoxicoformicina (41). La duración óptima del tratamiento está a ser determinada, aunque también se observa buenas respuestas cuando se lo reinstituye después de una recaída por suspensión de un tratamiento exitoso. Algunos autores dan dosis adicionales después de la remisión completa.

Aunque es temprano para sacar conclusiones, parece que las recaídas no son comunes después de la pentostatinterapia; el aumento de la frecuencia de remisiones completas, la sugestión de remisiones más durables sin tratamiento de sostén (promedio de 6 meses de tratamiento, comparando con un año o más con el Interferón) pueden hacer de esta droga la preferida, pero el potencial de toxicidades clínicas puede ser más severo con el pentostatin que en la terapia con el Interferón. Hay autores que relatan infecciones asociadas con la terapia con pentostatin en el comienzo del tratamiento, cuando los pacientes estaban aún monocitopénicos. La razón de la aparición de infecciones precoces en el tratamiento con deoxicoformicina en comparación con el tratamiento con el interferón no es claro: podría estar en relación con el mecanismo y grado de neutropenia. Si hay o no un aumento de las infecciones tardías después de la resolución de la neutropenia, es una situación que queda por determinarse. La deoxicoformicina está también asociada con toxicidad renal y del sistema nervioso central, aunque mucho de la toxicidad amenazante de esta droga depende la dosis (39) y de la "performance" del paciente. Según Kraut y colab. (40) en las bajas dosis que ellos usan la toxicidad es mínima y el "clearance" de creatinina se reduce en muy pocos casos. Sin embargo, el riesgo mayor de la

utilización de este producto es que trae un déficit inmunitario por acción sobre los linfocitos T en particular, pero posiblemente los accidentes pueden ser menos numerosos por la eficacia de las dosis débiles usadas actualmente y siempre que el paciente esté sometido a una vigilancia rigurosa (7).

Con los progresos en el diagnóstico y en el tratamiento de las complicaciones infecciosas y con la disponibilidad de nuevos agentes de efectos positivos, como son el Interferón y la 2-deoxicoformicina el porvenir de los pacientes con LCP ha mejorado considerablemente.

Por último, terapéuticas futuras para esta enfermedad incluyen anticuerpos monoclonales que pueden ser dirigidos contra antígenos específicos de las células pilosas o anticuerpos para el receptor de la antileukina-2 (Tac). Igualmente esta leucemia parece ser un buen modelo para el uso de otros tipos de inmunoterapia, como son los agentes que activan los macrófagos, granulocitos o las células T Killer.

BIBLIOGRAFIA

- 1- TURNER, A. and KJELDSBERG, C.R.: Hairy cell leukemia: a review. *Medicine* 57: 477, 1978.
- 2- BOURONCLE, B.A. et al.: Leukemic reticuloendotheliosis. *Blood*: 13: 609, 1958.
- 3- SCHERECK, R. and DONNELLY, W.J.: "Hairy" cells in blood in lymphoreticular neoplastic disease and "flagellated cells of normal lymph nodes. *Blood* 27: 199, 1966.
- 4- FLANDRIN, G. et al.: Leucemie a "Tricholeucocytes" (Hairy cell leukemia). Etude clinique et citologique de 55 observations. *Neuv. Rev. Fr. Hemat.* 13: 641, 1973.
- 5- BOURONCLE, B.A.: Leukemic reticuloendotheliosis (Hairy cell leukemia). *Blood*: 53: 412, 1979.
- 6- FLANDRIN, G. et al.: Leucemia a tricholeucocytes: étude de l'évolution de 255 cases. *Pres. Med.* 13; 46: 2795, 1984.
- 7- CASTAINE, S. et FLANDRIN, G.: La leucemie a trycholeucocytes. *Encycl. Méd. Chir. (Paris, France)*. Sang. 13014 H10,3-1989, 4p. 1989.
- 8- JANDL, J.H. Hairy cell leukemia, in *Blood, Textbook of Hematology*, 1987; Little, Brown and Company, Boston/Toronto; Pág. 785.
- 9- CATOVSKY, D.: Hairy cell leukemia. *Brit. Med. J.*, 292: 786, 1986.
- 10- SAXON, A. et al.: T-lymphocyte variant of Hairy cell leukemia. *Ann. Int. Méd.* 88: 323, 1978.
- 11- GOLDE, D.W. et al.: Hairy cell leukemia: biology and treatment. *Semin. Hemat.* 3 (Supp. 1): 3, 1986.

- 12- ANDERSON K. et al.: Hairy cell leukemia: a tumor of preplasma cells. *Blood* 65: 620, 1985.
- 13- JANSEN, J.T. et al.: Hairy cell leukemia: its place among the chronic cell leukemias. *Semin. Oncol.* 11: 386, 1984.
- 14- KAWAMURA, et al.: A human B-cell leukemia that implicates an autocrine mechanism in the abnormal growth of Leu 1 B-cell. *J. Clín. Invest.* 73: 1331, 1986.
- 15- SILINGARDI, V. et al.: Hairy cell leukemia: a reversible disease. A report of two cases of spontaneous remission. *Haematol.* 5: 437, 1985.
- 16- QUESADA, J.R. et al.: Bone involvement in Hairy cell leukemia. *Am. J. Méd.*, 74: 228, 1983.
- 17- DEMANES. D.J. et al.: Bone involvement in Hairy cell leukemia. *Cancer* 47: 1697, 1979. Raramente afecta el sistema nervioso central en forma directa.
- 18- ELKON, K.B. et al.: Hairy cell leukemia with periarteritis nodosa. *Lancet* 2: 280, 1979.
- 19- WESTBROOK, C.A. and GOLDE, D.W.: Autoimmune disease in Hairy cell leukemia. Clinical syndromes and treatment. *Br. J. Haematol.* 61: 349, 1985.
- 20- JANCKILA, A.J. et al.: Generalized monocyte deficiency in Leukemic reticuloendotheliosis. *Scand. J. Haematol.* 29: 153, 1982.
- 21- BRUNNIRG, R.D. and PARKIN, J.: Ribosome-Lamella complexes in neoplastic hematopoietic cells. *Am. J. Pathol.* 79: 565-578, 1979.
- 22- ROSNER, M.C. and COLOMB, H.M.: Ribosoma-lamella complex in Hairy cell leukemia. Ultrastructure and distribution. *Lab. Invest.* 42 (2): 236, 1980.
- 22a- KASAMTSU, E.: Bellasai, J. y Russomando, G.: Estudio con microscopía electrónica de la Leucemia e células peludas (Hairy cell leukemia). A ser publicado.
- 23- BARTL, R. et al.: Bone marrow histology in Hairy cell leukemia. Identification of subtypes and their prognostic significance. *Am. J. Clin. Pathol.* 79: 531, 1983.
- 24- BURKE, S.J. and Rappaport, H. The diagnosis and differential diagnosis of Hairy cell leukemia in bone marrow and spleen. *Semin. Oncol.* 11: 334, 1984.
- 25- NANBA, K. et al.: Splenic pseudosinuses and hepatic angiomatous lesions. Distinctive features of hairy cell leukemia. *Am. J. Clin. Pathol.* 67: 415, 1977.
- 26- BOLDT, D.H.: Abnormal nucleated cells in peripheral blood. Abnormal lymphoid cell. *Internal Medicine*, J.H. Stein, editor Pág. 980, 1987.
- 27- YAM, L.T. et al.: Tartrate-resistant acid phosphatase isoenzyme in the reticulum cells of Leukemic reticuloendotheliosis. *N. Engl. J. Med.* 284: 357, 1971.
- 28- KUEHLER, D. et al.: Comparison of tartrate-resistant acid phosphatase in normal mouse tissues to that in the reticulum cells of Leukemic reticuloendotheliosis. *Cancer* 47: 710, 1981.
- 29- GOLOMB, H.M. and HADAD, L.J.: Infectious complications in 127 patients with

- Hairy cell leukemia. *Am. J. Hematol.* 16: 393, 1984.
- 30- BOUZA, E. et al.: Infections in Hairy cell leukemia. *Blood*, 51: 581, 1978.
 - 31- STEWART, D.J. and Bodey, G.P.: Infections in Hairy cell leukemia (leukemic reticuloendotheliosis). *Cancer* 47: 801, 1981.
 - 32- RICE, L. et al.: Granulomatous infections complicating Hairy cell leukemia. *Cancer* 49: 1924, 1982.
 - 33- JANSEN, J. and HERMENS, J.: For the coloborative study group: splenectomy in Hairy cell leukemia; a multicenter retrospective analysis. *Cancer* 47: 2066, 1981.
 - 34- CHESON, B.D. and Martin, A.: Clinical trials in Hairy cell leukemia. Current status and future directions. *Ann. Int. Med.* 106, 871, 1987.
 - 35- QUESADA, J.R. et al.: Alpha-interferon for induccion of remisión in Hairy cell leukemia. *N. Engl. J. Med.* 310: 15, 1984.
 - 36- RATAIN, J.J. et al.: Treatment of Hairy cell leukemia with recombinant alpha 2 interferon. *Blood* 65: 644, 1985.
 - 37- JACOBS, A.D. et al.: Recombinant alpha-2-interferon for Hairy cell leukemia. *Blood* 65: 1017, 1985.
 - 38- SPIERS, A.S.D. et al.: Hairy-cell leukemia: induction of complete remission with pentostatin (2'-deoxicoformicin), *J. Clin. Oncol.* 2: 1336, 1984.
 - 39- SPIERS, A.S.D. et al.: Complete remission with pentostatin (2'-deoxicoformicin) *N. Engl. J. Med.* 316: 825, 1987.
 - 40- KRAUT, E.H. et al.: Low dose deoxicoformicin in the treatment of hairy cell leukemia. *Blood* 68: 1119, 1986.
 - 41- FOON, K.A. et al.: Response to 2'-deoxicoformicin after faillure of Interferon-alpha in nonesplenectomized patients with Hairy cell leukemia. *Blood* 68: 297, 1986.