

TRICOLEUCEMIA

Crislaine Veríssimo Dantas

1. INTRODUÇÃO

Tricoleucemia, ou leucemia de células “cabeludas”, ou ainda leucemia de células pilosas (HCL), é uma leucemia indolente e rara que representa de 2% a 4% de todas as leucemias (1). A incidência é maior em homens (cerca de quatro vezes mais que nas mulheres) e geralmente em pacientes com idade média de 55 a 60 anos e em raros casos pessoas com até 35 anos (1,3,11).

A tricoleucemia (TL) é uma doença linfoproliferativa, tendo um acúmulo celular pela longa sobrevivência das células leucêmicas sendo caracterizada pela infiltração das células B neoplásicas na medula óssea (MO) e do baço (1,2,6). A disseminação de HCL para outros locais além do sangue, medula e baço (por exemplo, linfonodo ou pele) é rara (11).

Estudos sugerem, apesar de não haver uma causa definida, que a patogênese esteja associada a fatores relacionados à exposição de radiação, benzeno, solventes, fungicidas e infecções por alguns vírus (2,3,5).

A tricoleucemia é caracterizada mais comumente por esplenomegalia em 90% dos casos e hepatomegalia em 35%; a presença de adenomegalia é rara, contudo, relaciona-se com mal prognóstico (5) (Figura 1).

Clinicamente, os sinais mais comuns são relacionados com pancitopenia, com sintomas associados à anemia, manifestações hemorrágicas pela trombocitopenia e infecções bacterianas pela neutropenia e monocitopenia (3,1,5). Nos casos mais graves de leucopenia, a predisposição às infecções é mais acentuada, como pneumonia e septicemia e suscetibilidade a infecções por *Aspergillus*, *Histoplasma* entre outros (4 e 2).

Figura 1 – Tomografia de paciente HCL com esplenomegalia acentuada



Fonte: Revista Blood

2. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da tricoleucemia é realizado através de aspectos citomorfológicos, histopatológicos, imunofenotípicos e citoquímicos das células pilosas (5).

O hemograma dos pacientes é mais comum o aparecimento de uma pancitopenia, sendo anemia normocítica e normocrômica ou macrocítica, leucopenia com neutropenia e monocitopenia e trombocitopenia (3,1,5) (Tabela 1).

Tabela 1: Hemograma paciente HCL com pancitopenia

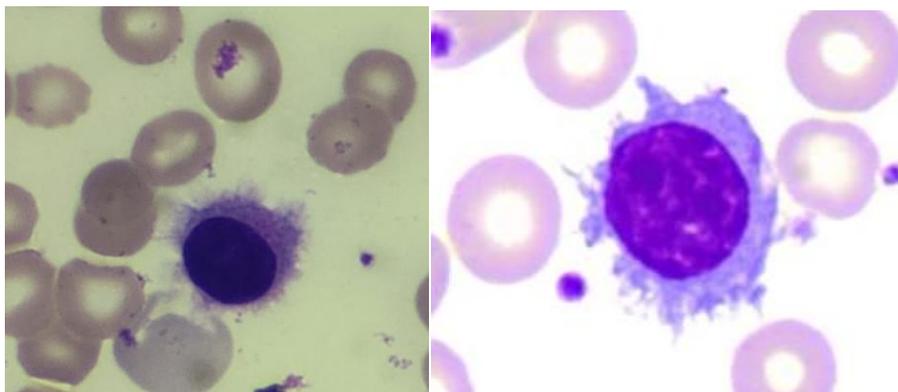
	Valor médio
Hemoglobina	8,8±2,6 g/dl
Hemácias	3.055±941x10 ⁹ /mm ³
VCM	95,1±8,4 fl
Plaquetas	61,8±33,8x10 ³ /mm ³
Leucócitos	2,6±2,6x10 ³ /mm ³

Fonte: Medicina

As células linfóides B maduras na neoplasia apresentam núcleo oval, excêntrico e sem nucléolo, com prolongamento citoplasmático abundante e irregular com projeções finas semelhantes a fios de cabelo, por isso denominada de leucemia de células cabeludas (1,3,5) (Figura 2).

Tipicamente são observados um pequeno número de tricoleucócitos no sangue periférico, sendo mais numerosos na medula óssea (9).

Figura 2- Linfócitos de HCL com projeções semelhantes a cabelo.



Fontes: Hemoclass e Portal Lab

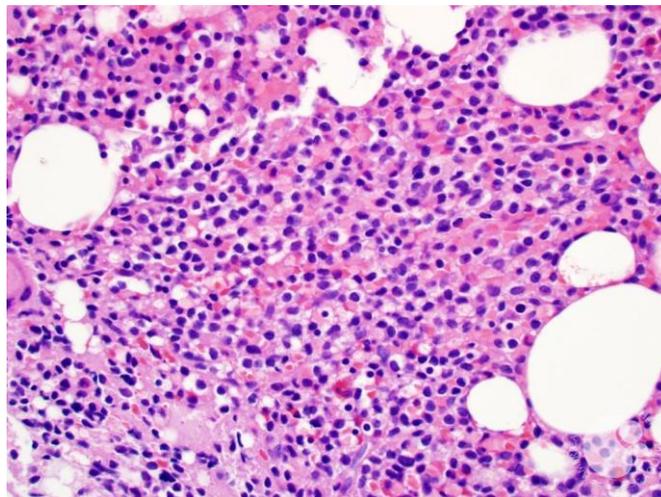
A biópsia e o aspirado da medula óssea são importantes para avaliar o grau de infiltração (9), sendo a biópsia o método diagnóstico mais confiável e eficaz (10).

A medula óssea encontra-se com hiper celularidade na maioria dos pacientes, com infiltração por células leucêmicas de forma difusa ou focal e aumento de reticulina (7,2) (Figura 3 e 4).

Em um estudo realizado por Galindo, A.V. et al, 2016, a biópsia de medula óssea revelou fibrose reticulínica em 92% dos pacientes estudados (7), isso justifica a dificuldade em obter amostra de aspirado de medula óssea, que frequentemente é seco devido a fibrose (5,7) e assim não obtendo amostra satisfatória (10).

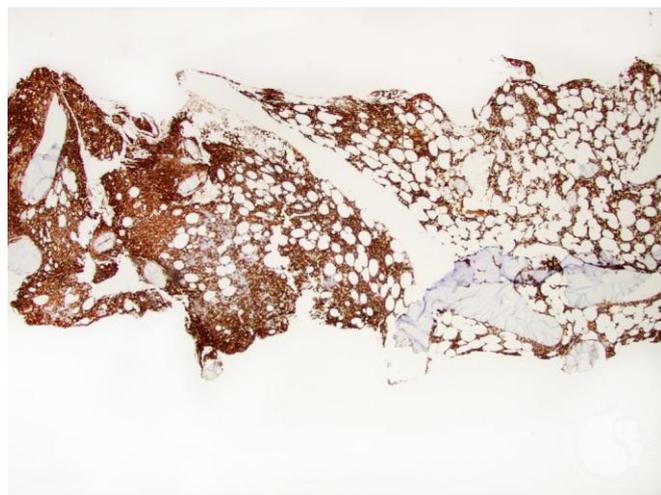
A fibrose acontece porque as células tumorais secretam as citocinas fibrogênicas fator de crescimento de fibroblastos básico (bFGF) e fator de crescimento tumoral $\beta 1$ (TGF $\beta 1$), que desencadeiam a produção de uma matriz de fibronectina pelas células leucêmicas e fibras de colágeno tipo III pelos fibroblastos, respectivamente (12).

Figura 3 – Biópsia de medula óssea apresenta um infiltrado difuso composto por células atípicas com aspecto de "ovo frito".



Fonte: ASH Image Bank

Figura 4 - Medula mostrando um infiltrado linfoide difuso



Fonte: ASH Image Bank

As células tumorais apresentam imunoglobulinas de superfície IgM, IgD, IgG ou IgA e expressam antígenos de linhagem linfóide B (CD19, CD20, CD22, CD79b) (8).

A leucemia de células pilosas exibe um perfil imunofenotípico característico, são tipicamente CD5, CD10 e CD23 negativas e positivas para os antígenos associados a células B CD19, CD20 e CD22 e normalmente coexpressam fortemente as moléculas CD103, CD25, CD11c, e expressão intensa de CD45 semelhante até a outras leucemias linfóides B maduras (8,13) (Tabela 2).

Tabela 2: Imunofenotipagem sangue periférico

Perfil Imunofenotípico	
Positivo	CD20**, Cadeia Leve Lambda*, FMC-7, CD19, CD79b, IgM, IgD, CD11c**, CD25, CD200, CD22, CD103, CD123
Negativo	Cadeia Leve Kappa, CD5, CD3, CD4, CD8, CD56, CD10, CD38, CD23, IgG, IgA

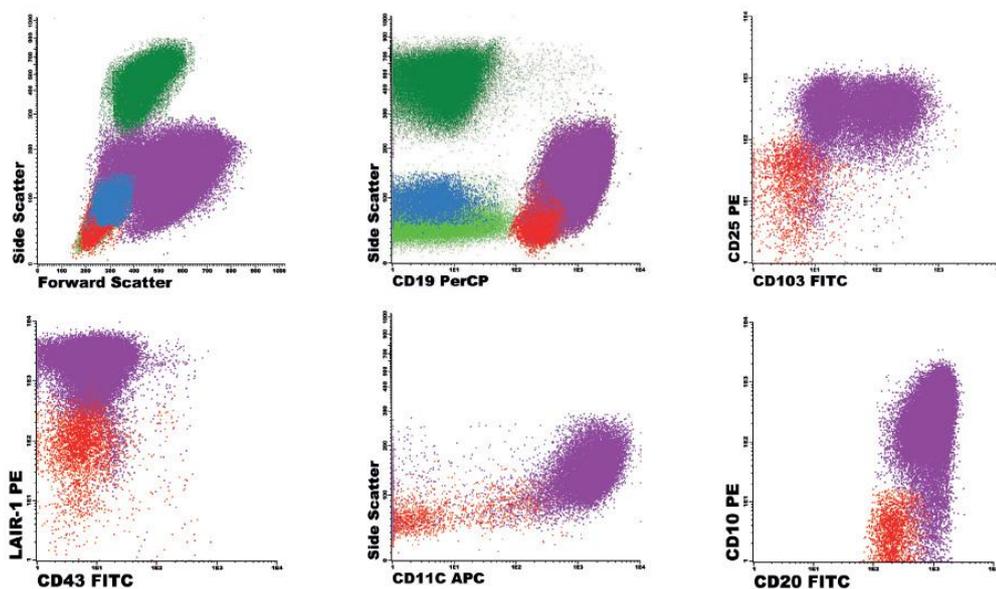
* Moderada intensidade ** Alta intensidade

Fonte: Revista Brasileira Clínica Médica

A citometria de fluxo permite o diagnóstico diferencial com outras afecções por meio da presença ou não da expressão de antígenos específicos e pela intensidade da expressão antigênica desses antígenos (8). Sendo assim o exame de imunofenotipagem por citometria de fluxo, como mostra a figura 5, demonstra a presença de linfócitos B monoclonais com perfil sugestivo de tricoleucemia (9).

A imagem exibi CD10 positivo, CD11c positivo homogêneo forte, CD20 positivo homogêneo ,CD25 positivo homogêneo, CD43 negativo, CD103 positivo heterogêneo (9).

Figura 5 – Imunofenotipagem



Fúcsia - células de tricoleucemia; Vermelho - células B normais; Verde claro - linfócitos T; Azul - linfócitos NK; Verde escuro - neutrófilos.

Fonte: Germano de Souza

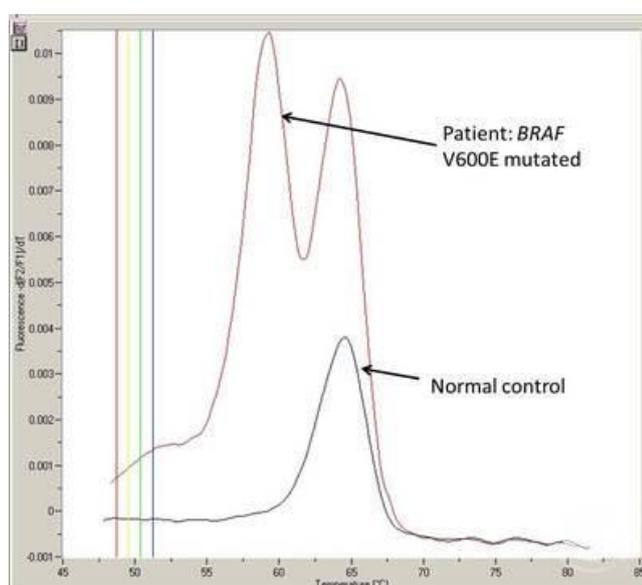
Em 2011 identificaram uma mutação do gene BRAF na tricoleucemia, e estudos revelam que a leucemia de células pilosas tem uma alta frequência da Academia de Ciência e Tecnologia. 2021-2022

mutação desse gene BRAF V600E, em torno de 97% dos casos, e que está envolvido na patogênese da tricoleucemia (6,10) (Figura 6).

A mutação do gene BRAF V600E tem sido utilizada como um dos critérios diagnósticos para a leucemia de células pilosas clássica (10). A mutação é muito estável ao longo do tempo, sendo consistentemente detectável na recaída, mesmo após décadas do diagnóstico inicial (13).

Figura 6 - Análise da curva de fusão para identificação do *BRAF* V600E.

BRAF V600E Mutado.

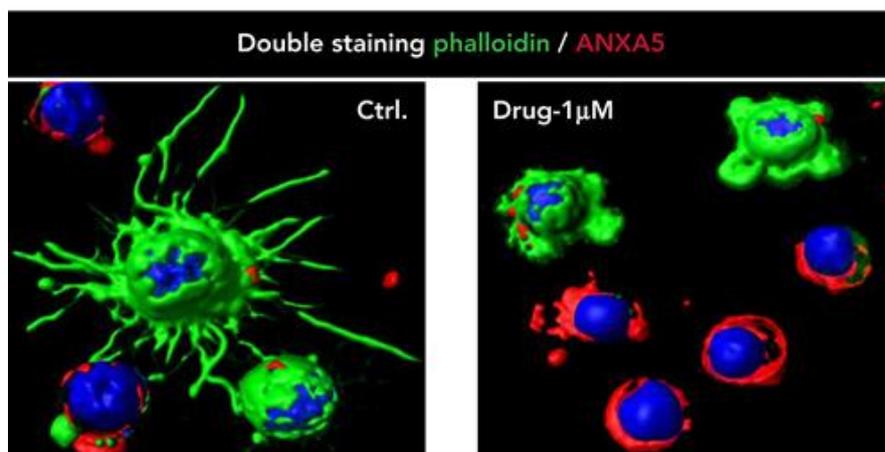


Fonte: ASH Image Bank

Quando o gene é inibido, a leucemia de células pilosas perde sua assinatura típica de expressão gênica, sua morfologia “peluda”, justificando o envolvimento da mutação do gene com a característica da célula em cabelos (6,11).

A figura 7 é de um estudo onde mostra células HCL do sangue periférico de um paciente com tricoleucemia tratadas *in vitro* (Ctrl) e droga (Vemurafenibe). Após o tratamento com a droga, inibidora de BRAF, as projeções pilosas (coradas em verde) desaparecem quase completamente enquanto as células leucêmicas ainda estão vivas, depois ocorre a apoptose (4 células inferiores no painel direito) (11).

Figura 7 – Perda da morfologia pilosa após inibição de BRAF



Fonte: Revista Blood

3. TRATAMENTO

Embora a maioria dos doentes com HCL necessite tratamento, um pequeno número (cerca de 10%) pode não ter indicação para uma terapêutica imediata e pode ser vigiado, cuidadosamente, até ser necessária a terapêutica (1,9). Devem ser tratados quando têm sintomas relacionados com a doença como febre, sudorese noturna, fadiga, esplenectomia ou quando, pelo menos, um dos seguintes parâmetros hematológicos se agrava: Hb < 11 g/dL, plaquetas < $100 \times 10^9/L$ ou neutrófilos < $1 \times 10^9/L$ (1,9).

Quando houver indicação para iniciar o tratamento a leucemia de células pilosas (HCL) responde muito bem à quimioterapia de primeira linha com análogos de purina (cladribina e pentostatina), no entanto, os doentes podem sofrer recaídas e necessitar terapêutica adicional (1,11,9).

O vemurafenibe alcança uma rápida melhora hematológica no HCL e pode facilitar o manejo durante a infecção com risco de vida (14).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A leucemia de células pilosas (HCL) é uma neoplasia linfóide de células B maduras rara, representando 2% das leucemias linfóides.

O diagnóstico de HCL baseia-se principalmente nos achados clínico laboratoriais (geralmente esplenomegalia associada à pancitopenia e

monocitopenia), biópsia de medula óssea com infiltração por tricoleucocitos, imunofenótipo típicos das células leucêmicas sendo CD11c+, CD25+ e CD103+.

A pesquisa da mutação *BRAF* V600E é detectável em quase todos os casos ao diagnóstico e estável na recidiva, sendo muito úteis na confirmação do diagnóstico.

As infecções são uma das principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes com HCL.

Cerca de 10% dos pacientes são assintomáticos e podem ser observados por meses ou mesmo anos após o diagnóstico.

Para iniciar o tratamento da leucemia os análogos das purinas são a primeira escolha.

No presente artigo foi abordada a forma clássica da tricoleucemia e não suas formas variantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MELO Marcio; SILVEIRA Cristina. **Laboratório de hematologia Teorias, Técnicas e Atlas**. 2d . Rio de Janeiro: Rubio, 2019.
2. JUNIOR Lacy Cardoso de Brito ; BARBOSA Suane Reis ; FRANCES Larissa Tatiane Martins. **Relato de casos de leucemias de células pilosas**. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial. Brasil, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpm/a/9MkkdGtmQhS8CGcHskSMxDj/?lang=pt>. Acesso em: 03/2022.
3. DAMBROS, VL. et al. **Leucemia de células pilosas em paciente jovem: Relato de caso**. Elsevier. Canoas-RS, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137921009810>. Acesso em: 03/2022
4. SOUZA, KJ. et al. **Estafilococcia em paciente com tricoleucemia. Relato de caso**. Revista Brasileira de Clínica Médica. São Paulo, 2012. Disponível em: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=http%3A%2F%2Ffiles.bvs.br%2Fupload%2FS%2F16791010%2F2012%2Fv10n4%2Fa3031.pdf&clen=280887&chunk=true>. Acesso em: 04/2022
5. GALINDO, AV. et al. **Perfil clínico-epidemiológico, critérios diagnósticos e tratamento de pacientes com leucemia de células pilosas no Estado de Pernambuco: análise de 50 casos consecutivos em 12 anos**. Medicina. Ribeirão Preto – SP, 2016. Disponível em: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Fpdfs.semanticscholar.org%2F25d8%2F48b8efe5023b81c08d94d2d9c2f6c6764e70.pdf&clen=103065&chunk=true>. Acesso em: 03/2022

6. BOHN, JP. et al. **A Biologia da Leucemia Clássica de Células Cabeludas**. International Journal of Molecular Sciences. Innsbruck – Áustria, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/15/7780/htm>. Acesso em: 04/2022.
7. SECIOSO, Priscilla; CARDOSO, Iane; FRAZÃO, Silvino. **Leucemia de células pilosas. Relato de caso**. Revista Brasileira de Clínica Médica. Rio de Janeiro – RJ, 2009. Disponível em: <chrome-extension://efaidnbnmnibpcajpcgclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=http%3A%2F%2Ffiles.bvs.br%2Fupload%2FS%2F1679-1010%2F2009%2Fv7n1%2Fa66-69.pdf&clen=166215&chunk=true>. Acesso em: 03/2022.
8. BACAL, NS. et al. **Citometria de fluxo: imunofenotipagem em 48 casos de leucemia de células cabeludas e a relevância das intensidades de fluorescências nas expressões dos anticorpos monoclonais para o diagnóstico**. Einstein. São Paulo – SP, 2007. Disponível em: https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/48476253/438-Einstein5-2_Online_AO438_pg123-128-with-cover-page-v2.pdf?Expires=1650303864&Signature=bF3ltFPuhh8Uh9cQJD6ZFF8CBq~IYRdMEjMOZ~S7qF0kfUZB1S0an1mdXUuTBdE022-H~2Mu~-8pLpNPBwln9cR7d1I5cQoNNvdSF7M3-LYIm-J8rAtijUaVDVbcTgnkSlu-XRpEiMHQ1v2ky8OnYt~XXwiMIh5ATrsalXN8DI5NRL18~8N5jK3yro2YBweC~Kopbrf-8v0dqB~eyvU5EoQDuSj~nFnUAwdLEJ~E5vtcmTsRk~NpR-nj~fIE51OHI8jXTxbLuXy~I4WI88rEVR7N-DPSQf8TAfXyW2M5ZtCvoF6wJSrk90KW-Trc3EmMM2fTvaOkfSpUIWnlax5j-A &Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA. Acesso em 04/2022.
9. SILVA, C. et al. **Tricoleucemia. Um caso clínico num contexto infeccioso**. Germano de Souza. Cascais – Lisboa, 2019. Disponível em: <https://www.germanodesouza.com/area-medica/casos-clinicos-2019/tricoleucemia-um-caso-clinico-num-contexto-infeccioso/>. Acesso em: 04/2022
10. DING Bin, LIU Lili, GU Qinqin. et al. **Um caso de leucemia de células pilosas com síndrome hemofagocítica**. Chinese Journal of Pathology, 2021, 50(11): 1304-1306. Disponível em: <http://rs.yiigle.com/CN112151202111/1340589.htm>. Acesso em: 04/2022.
11. FALINI, Brunangelo; CAROLIS, Lucas; TIACCI, Enrico. **Como eu trato a leucemia de células pilosas refratária/recidivante com inibidores de BRAF**. Blood, 2022. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/139/15/2294/483952/How-I-treat-refractory-relapsed-hairy-cell?searchresult=1>. Acesso em: 04/2022.
12. TIACCI, E; LISO, A; PIRIS, M. et al. **Conceitos em evolução na patogênese da leucemia de células pilosas**. Nature, 2006. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrc1888>. Acesso em: 03/2022.
13. FALINI, Brunangelo; MARTELLI, Maria Paola; TIACCI, Enrico. **Mutação BRAF V600E na leucemia de células pilosas: da bancada à beira do leito**. Blood. Perugia-Itália, 2020. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120340507?via%3Dihub>.
Acesso em: 03/2022.

14. SHENOI, Daniel; ANDRITSOS, Leslie; BLACHLY, James. et al. **Leucemia de células pilosas clássica complicada por pancitopenia e infecção grave: relato de 3 casos tratados com vemurafenibe**. Blood, 2019. Disponível em: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/3/2/116/246578/Classic-hairy-cell-leukemia-complicated-by?searchresult=1>. Acesso em: 03/2022