

Leucemia de células peludas: criterios actuales

Por:

JOSE CARNOT* y PORFIRIO HERNANDEZ*

Carnot, J.; P. Hernández. *Leucemia de células peludas: criterios actuales*. Rev Cub Med 19: 6, 1980,

Se actualizan los conceptos clínicos, hematológicos, citoquímicos e inmunológicos de la leucemia de células peludas y se insiste en los aspectos morfológicos celulares por microscopía óptica electrónica. Se hace referencia al valor diagnóstico de la fosfatasa ácida leucocitaria resistente a la acción del tartrato. Se comentan las indicaciones terapéuticas de la esplenectomía. Se analiza la naturaleza de las células peludas y se citan los datos que apoyan la procedencia linfocitaria.

En 1923, *Ewald*¹ describió una forma de leucemia crónica caracterizada por esplenomegalia, pancitopenia y presencia en sangre periférica y órganos del sistema reticuloendotelial (SRE) de células mononucleares de borde citoplasmático irregular y deshilachado que les da un aspecto "peludo". Esta célula llamó mucho la atención de los investigadores, y fue así cómo los numerosos detalles morfológicos, citoquímicos y fisiológicos acumulados hicieron plantear a *Bouroncle*, en 1958, que se tra-

taba de un trastorno del SRE y la denominó reticuloendoteliosis leucémica.² Con posterioridad a esta descripción este tipo de leucemia ha recibido una terminología variada, lo que ha ocasionado gran confusión y dificultad para su reconocimiento como una entidad única. Entre los nombres utilizados tenemos³: reticulosis, enfermedad neoplásica con células linforreticulares, enfermedad linforreticular, leucemia de células reticulares, leucemia crónica reticulolinfática, leucemia

monocítica crónica, histiolinfocitosis, mielofibrosis linfoide, leucemia histiolinfocitaria, reticulosis histiolinfocitaria con mielofibrosis y linfosis esplenomegálica aleucémica. Recientemente se ha utilizado el nombre de "leucemia de tricoleucocitos" o

Miembro del Instituto de Hematología e Inmunología. Departamento de clínica hematológica e inmunológica. Apartado 8070. Ciudad de La Habana.

“leucemia de células peludas” (*Hairy cell Leukemia*).⁴ Con este término se ha individualizado en los últimos años y se ha profundizado en el conocimiento de los caracteres y naturaleza celular, por lo que actualmente constituye una entidad con características clínicas, hematológicas e histopatológicas bien definidas.

Aspectos clinicohematológicos^{ir7}

La enfermedad aparece en todos los casos en la edad media de la vida, generalmente entre 40 y 60 años, con un predominio en el sexo masculino sobre el femenino en una proporción aproximada de 6:1. El inicio es generalmente insidioso y los signos que la evidencian son: anemia, astenia, palidez, asociados en algunas ocasiones a las manifestaciones hemorrágicas por la trombocitopenia: petequias, equimosis, gingivorragias, epistaxis. Se han señalado otros síntomas de presentación, tales como: procesos infecciosos, dolor esplénico y en ocasiones el hallazgo casual de una neutropenia en el hemograma o la presencia de una esplenomegalia en el examen físico. Esto último constituye el principal signo físico encontrado en los pacientes, y se señala en el 80% de los casos. La hepatomegalia es igualmente frecuente y se detecta en más de la mitad de los enfermos. Un dato negativo de interés es la baja frecuencia de adenomegalias, que cuando están presentes son poco prominentes. En el hemograma el elemento más frecuente e importante es la pancitopenia: anemia, trombopenia y leucopenia de grados variables, relacionadas con insuficiencia medular. La leucopenia puede faltar e inclusive se señalan formas hiperleucocitarias. Sin embargo, en la mayoría de los casos hay una neutropenia que se considera uno de los signos más importantes en esta afección.

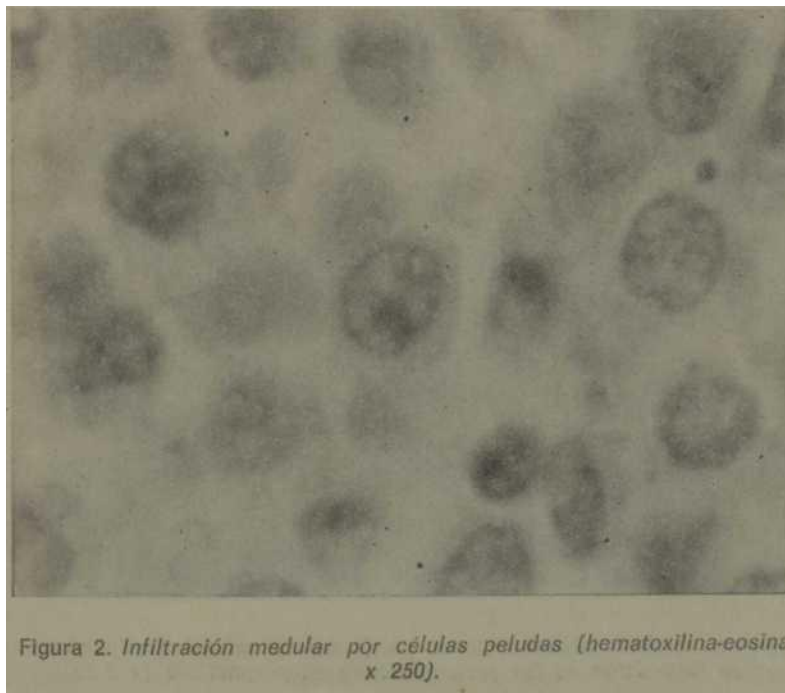
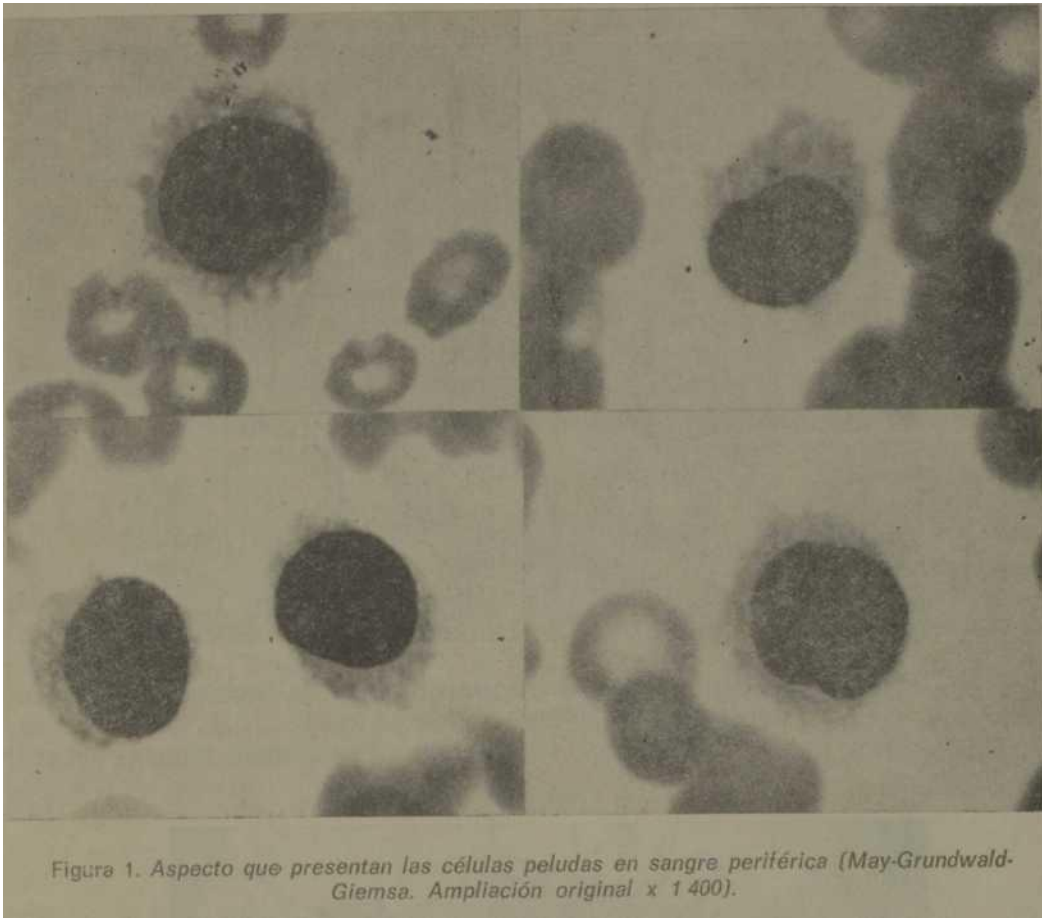
Una característica sobresaliente de la entidad es la punción medular “blanca”, y se requiere la biopsia para poder analizar el estudio de la médula ósea.

Características de la célula peluda

Microscopía óptica. La presencia de la célula peluda en el hemograma es casi constante. Su cifra varía en diferentes estudios de 1% al 90%.³ Sin embargo, se han informado algunos casos donde no se observaron estas células en la circulación.^{TA} En la extensión de sangre periférica las células se presentan con un aspecto mononucleado y talla variable de 12 a 20 micras. El núcleo puede ser redondeado, oval o reniforme y de una talla superior a la mitad de la superficie celular, con cromatina fina. Generalmente no se observa nucléolo o excepcionalmente uno pequeño y pálido. En la coloración de May-Grundwald Giemsa el citoplasma presenta una basofilia ligera y no se observan granulaciones azurófilas. La irregularidad del borde citoplasmático es el elemento distintivo de esta célula (figura 1). El calificativo de célula peluda proviene del aspecto deshilacliado de su citoplasma con emisión de múltiples prolongaciones filamentosas. La imagen de las células que se observan en los diferentes tejidos es semejante a la que se observa en la sangre, aunque en ocasiones el aspecto peludo de su citoplasma es menos manifiesto debido a que las células se encuentran más aglomeradas (figuras 2 y 3).

Microscopía de contraste de fase. Destaca igualmente el aspecto irregular y con múltiples prolongaciones cito- plasmáticas.³

Microscopía electrónica. Mediante esta investigación⁸⁹ se ha comprobado que el núcleo puede presentar distintos aspectos: redondeado, oval, escotado, bilobulado o multilobulado. La heterocromatina se dispone hacia la periferia y pueden observarse 1 ó 2 nucléolos de pequeño tamaño. Se precisan los caracteres citoplasmáticos observados por microscopía óptica donde se ven varias vellosidades, de longitud y grosor variables. Aunque la mayoría de las células emiten múltiples prolongaciones, otras presentan muy pocas



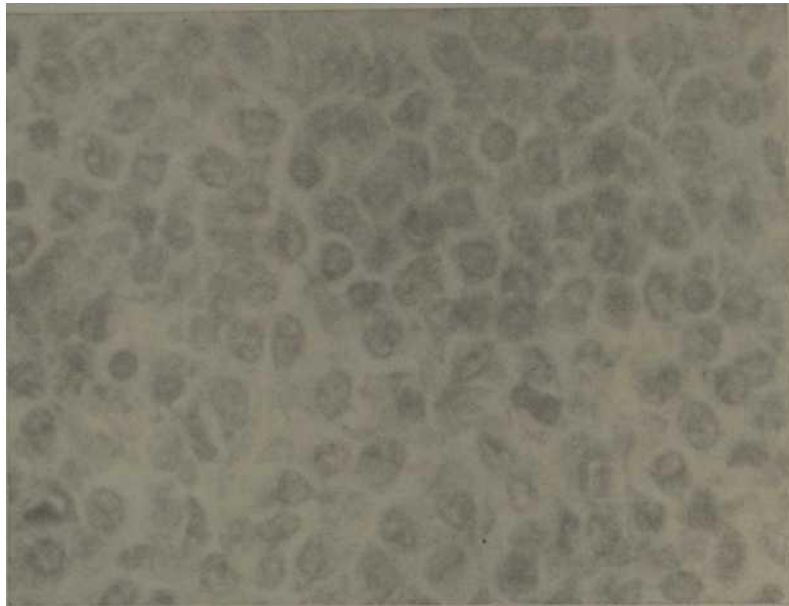


Figura 3. Aspecto histopatológico del bazo en un caso de leucemia de células peludas (hematoxilina-eosina x 60).

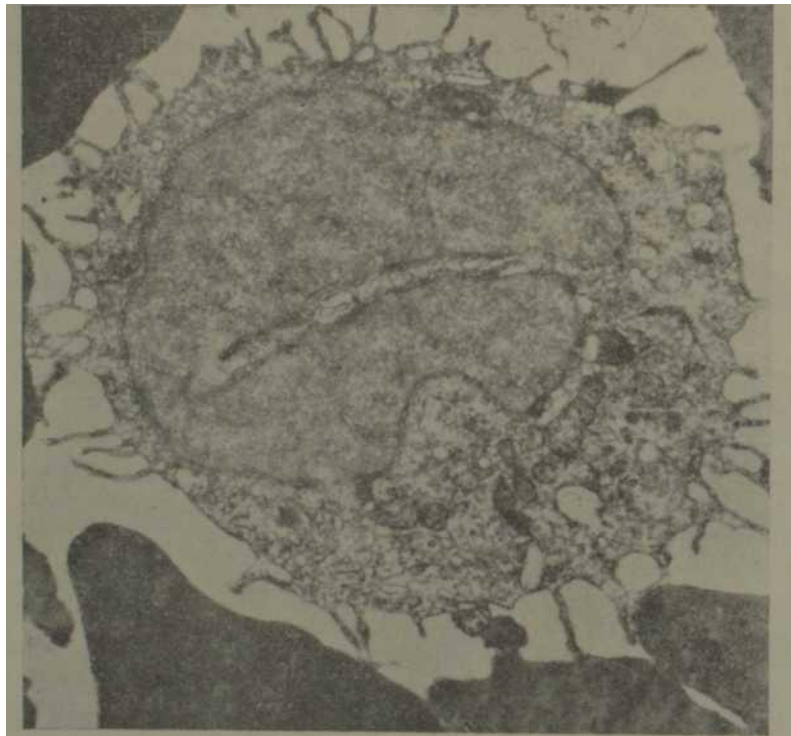


Figura 4. Aspecto ultraestructural de la célula peluda. Puede observarse la emisión de las prolongaciones citoplasmáticas (x 9 300).

(figura 4). El aparato de Golgi se encuentra poco desarrollado y las mitocondrias son numerosas y de gran tamaño (figura 5). En un porcentaje elevado de las células se presenta una formación tubular que en el corte transversal muestra un centro claro, rodeado de láminas concéntricas, mientras que en el corte longitudinal la zona clara queda limitada por láminas paralelas (figura 6). Esta formación ha recibido el nombre de "complejo ribosómico laminar". La frecuencia de células con este complejo es de 0,2% a casi un 100%, según los diferentes estudios.³

Características citoquímicas. Uno de los caracteres más importantes de esta célula es que citoquímicamente responden con una fuerte reacción a la fosfatasa ácida (FA), que es resistente a la acción del tartrato. Este comportamiento enzimático ha sido ampliamente analizado,¹⁰ y se encuentra en los estudios

electroforéticos, en gel de acrilamida y gel de almidón, un aumento de la isoenzima 5. Este hallazgo se repite siempre en la enfermedad y se ha comprobado en las células de los distintos órganos infiltrados: médula ósea, bazo, ganglios linfáticos, etc. La misma actividad se observa en las células conservadas en cultivo por más de veinte días. Esta característica enzimática es exclusiva de estas células, y es de valor patognomónico en el diagnóstico de esta forma de leucosis.³ Es de señalar que el número de células positivas para la FA varía de un paciente a otro, e inclusive en un mismo enfermo puede variar en diferentes momentos. Las reacciones de peroxidasa y fosfatasa alcalina leucocitaria son totalmente negativas. El PAS es comúnmente negativo o muestra una débil positividad en algunas células. En todas las células peludas hay positividad de la reacción de las esterasas, pero resistente a la acción del fluoruro de sodio.¹¹

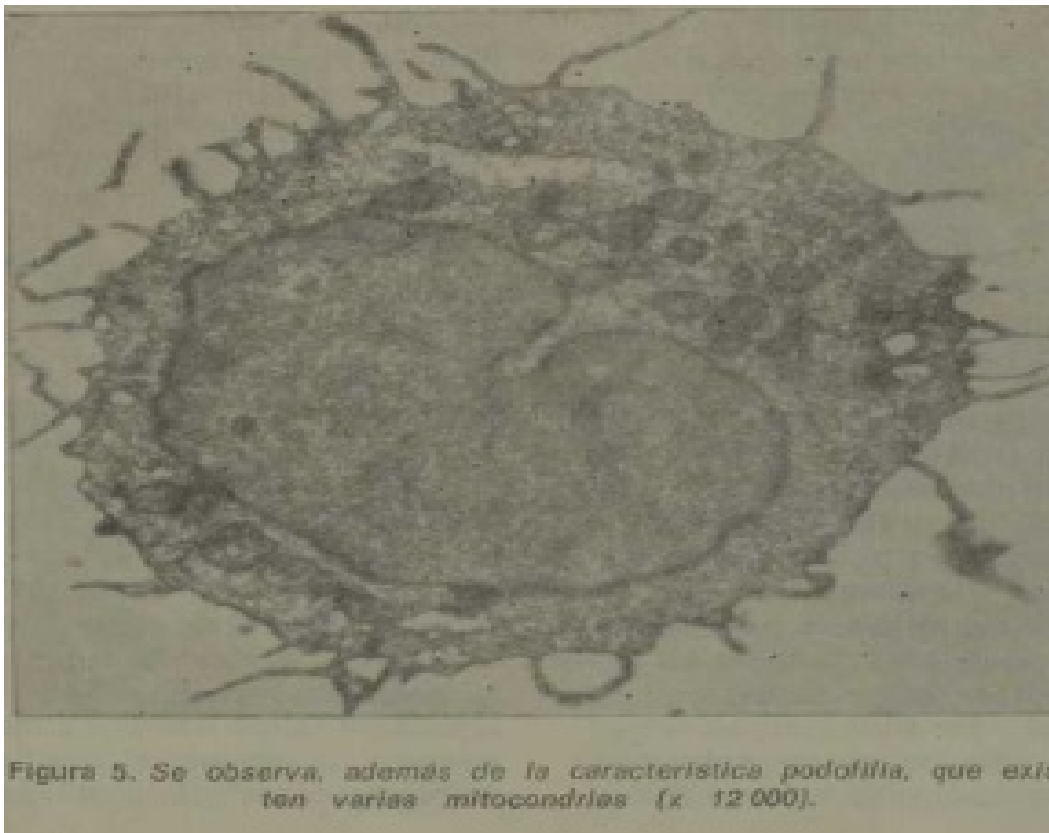
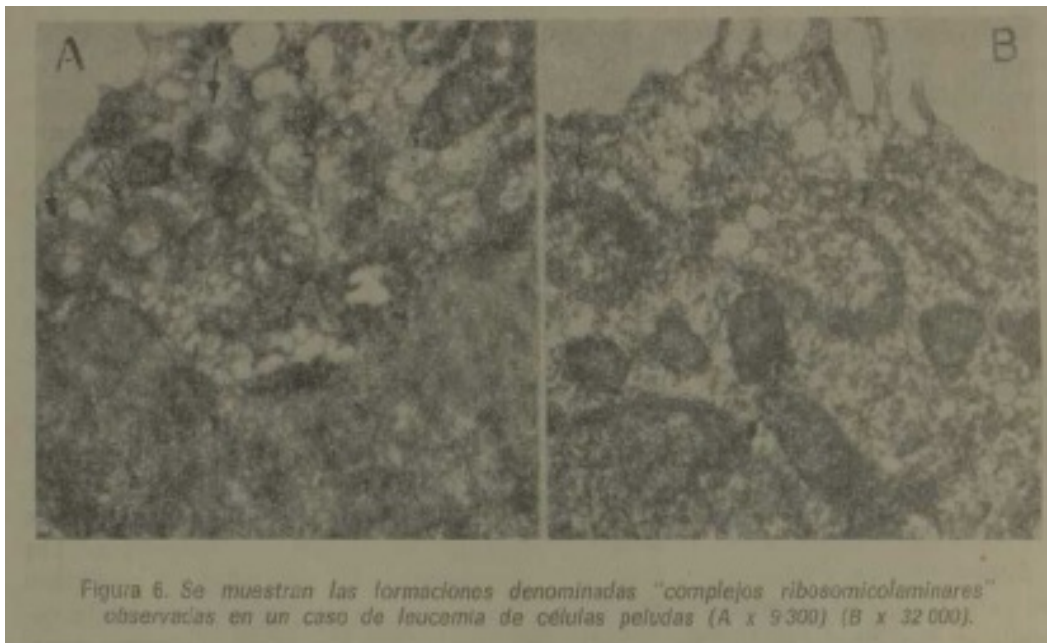


Figura 5. Se observa, además de la característica podofilia, que existen varias mitocondrias (x 12 000).



Fagocitosis y adhesividad al vidrio. Las células peludas fracasan en la ingestión de *Candida* y *Staphylococcus aureus*,⁶ pero se ha demostrado, sin embargo, cierta capacidad fagocítica para las partículas de látex¹², comprobada incluso con microscopía electrónica de barrido. Son ligeramente adherentes a las superficies de plástico y vidrio, aunque no se extienden sobre ellas como lo hacen las células monohistiocitarias.⁴ Atendiendo a esta particularidad algunos autores han afirmado la naturaleza monocítica de esta célula,³ pero la demostración de fagocitosis facultativa en los linfocitos B es argumentada como una prueba a favor de su naturaleza linfocitaria.¹³

Características de inmunidad. Los marcadores de inmunidad en superficie de las células peludas han sido intensamente investigados en los últimos años. Los resultados encontrados en la literatura médica al respecto sobre la respuesta a agentes mitógenos es variable por haber siempre una proporción de linfocitos normales que enmascaran la respuesta global. No obstante, se acepta que estas células se transforman menos que los controles.⁵ Las células

peludas muestran capacidad para formar rosetas con hematies' recubiertos de anticuerpo y complemento (roseta EAC), indicando la presencia de receptores para el complemento en su superficie.¹⁴ Recientemente se han informado casos con formación espontánea de rosetas con eritrocitos de carnero (rosetas E), característica de los linfocitos T.¹⁵ Se ha demostrado la presencia de inmunoglobulinas (Ig) en el citoplasma y en la membrana celular mediante técnicas de inmunofluorescencia.¹² La resíntesis de Ig de superficie es planteada por algunos autores como una característica celular asociada con los linfocitos B.¹⁸ La síntesis y cinética de los Ig ha sido estudiada en células peludas mantenidas en cultivos.¹⁷ La asociación de este tipo de leucemia con una macroglobulinemia también apoya el criterio de la procedencia de estas células a partir de los linfocitos B.¹⁸

Evolución y complicaciones^{3,17,19}

La evolución de esta enfermedad es lenta y es habitual la supervivencia prolongada durante años. Las infecciones representan las complicaciones más frecuentes y graves. Constituyen el elemento clínico que más caracteriza su

evolución y la causa predominante de muerte. Pueden ser secundarias a la neutropenia o bien de tipo oportunística, característica de una disminución de la inmunidad celular y que se ha correlacionado, fundamentalmente, con la terapéutica corticosteroidea. En orden de frecuencia encontramos: infecciones pulmonares, septicemia, abscesos de diferentes localizaciones, infecciones de la esfera otorrinolaringea o urogenital y lesiones sépticas de las mucosas con ulceraciones orales, de las márgenes del ano, etc. Entre las bacterias más comúnmente encontradas están: *Pseudomona auroginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*. Entre los hongos el *Aspergillus* y la *Candida* son los más frecuentes. Recientemente se ha planteado que la tuberculosis parece ser una causa importante de infección en este tipo de leucemia. Las complicaciones hemorrágicas están directamente en relación con la trombopenia y raramente son graves. El infarto esplénico ha sido también informado.

Tratamiento

La mayoría de los pacientes con leucemia de células peludas se presentan asintomáticos u oligosintomáticos durante años.³ En varios casos se han utilizado agentes alquilantes, radiación esplénica y corticosteroides con diferentes resultados. La mayoría de los autores^{3, 14} han afirmado que los citostáticos no tienen lugar en el tratamiento de esta enfermedad, pues parecen aumentar el riesgo de complicaciones empeorando el pronóstico. Sin embargo, recientemente se ha descrito un caso con más de dos años de remisión tras un tratamiento con quimioterapia intensa.²⁰ Las tentativas de radioterapia esplénica no han sido beneficiosas.³ Los corticosteroides son efectivos para mejorar la anemia, pero generalmente en altas dosis. Algunos autores¹⁹ señalan que la utilización de los mismos debe ser prudente, ya que predisponen a las infecciones oportunistas. La esplenectomía ha sido repetidamente recomendada como tratamiento de elección y está indicada en los enfermos con es-

plenomegalia masiva o manifestaciones de hiperesplenismo.⁵ Esta conducta aunque no es curativa, sí logra beneficios importantes y, en la mayoría de los casos, se observa una supervivencia prolongada posterior a la operación.² Es de señalar que el período posoperatorio inmediato es extremadamente peligroso debido a las complicaciones infecciosas. Sin embargo, rebasado este período, la frecuencia de infecciones se hace menor.¹⁹ Esto se plantea que es debido a la mejoría que se obtiene en el recuento de neutrófilos y la disminución de la utilización de los corticosteroides.

Naturaleza de la célula peluda: concepto actual

El origen de la célula peluda ha sido objeto de un extenso debate científico. Algunos investigadores sugieren que derivan de precursores monocíticos,^{13,21-26} mientras que otros plantean el origen linfocítico^{5,6,12,18,27,30,9} o bien de un tipo celular híbrido.^{14,16} También se ha sugerido que la leucemia de células peludas es más bien un síndrome mieloproliferativo que una enfermedad linfoproliferativa.¹⁶ Uno de los argumentos empleados para señalar la naturaleza monocítica de esta célula ha sido su propiedad fagocítica, función primariamente relacionada con los monocitos y no con los linfocitos.³ Sin embargo, la capacidad fagocítica demostrada en los linfocitos B resta valor a este señalamiento. Las evidencias a favor del origen linfoide están relacionadas con la demostración de Ig de superficies principalmente IgM e IgD, menos frecuentemente IgG, las cuales por lo general son de naturaleza monoclonal.¹⁷ Además, diferentes investigadores han demostrado la resíntesis de la Ig monoclonal después que la Ig de superficie fue eliminada por diferentes medios (tripsina, incubación prolongada a 37°C en medio libre de suero, etc.).^{13,17,30} La naturaleza linfoide se apoya también en la formación de rosetas con hematíes de ratón³¹ y en los escasos pacientes con formación de rosetas E con hematíes de carnero.¹⁵

SUMMARY

Camot, J.; P. Hernández. *Hairy-cells leukemia: Current criteria*. Rev Cub Med 19: 6, 1980.

Clinical, hematological, cytochemical, and immunological concepts of hairy-cells leukemia are updated and morphological cellular aspects are emphasized. Reference is made to diagnostic value of leukocytal acid phosphatase resistant to tartrate action. We comment on therapeutic instructions of splenectomy. The nature of hairy cells is analyzed and data supporting lymphocytic etiology are given.

RÉSUMÉ

Camot, J.; P. Hernández. **Leucémie à "tricholeucocytes" (hairy cell leukemia): critères actuels**. Rev Cub Med 19: 6, 1980.

Les auteurs mettent à jour les concepts cliniques, hématologiques, cytochimiques et immunologiques de la leucémie à "tricholeucocytes" (*hairy cell leukemia*). et analysent les aspects morphologiques cellulaires par microscopie optique et électronique. Il est à souligner la valeur diagnostique de la phosphatase acide leucocytaire résistante à l'action du tartrate. Les indications thérapeutiques de la splénectomie sont commentées. La nature des "tricholeucocytes" est analysée, et des données appuyant leur origine lymphocytaire sont signalées.

РЕЗЮМЕ

SpHannea II. EejioKpoBHe BOJiocaTKX KJieTOK: aic - TyaJILHHe KpHTepHH. R«y c«b M*d 19 * 6, 1980

_ KapHOT, X.;

v

AKTyajiH3Hpy»TCH KJiMHH^ecKiie, reMOTO^[OrnMecKHe, iiKTOXMMiiMeCKHe HJH HMMYHOJiom^ieckHe KpHTepim oejioKpoBae BOJiocaTHx KJieTOK, a Tarase HacTanBaeTcn Ha MopaojioruMecKiix acneKTax KJieTOK c nOM0- iiiiBio onra^ecKoro H 3Ji6KTpoHHoro MHKpocKona. poBopHTCH o 3Hener- rnra ^narHOCTOTecKOM jieiiKOimTapHOH KHCJIOH \$OCQ)aTa3H, cTOiikoii - Ha j;eiiCTBHe TapTpaTa. IIpoBOHTCH aHara3 nnpoi;H BOJiocaTHX mie TOK H npeflCTaBJiioTCii itaHHHe, noflTBepwamHe HX j;HM\$auHTapHoe- npoHCxosweHHe.

BIBLIOGRAFIA

1. Ewald, D. Leukemic reticuloendotheliosis deutsch. Arch Clin Med 142: 222, 1923.
2. Bouroncle, B. A. et al. Leukemic reticuloendotheliosis. Blood 13: 609, 1958.
3. Flandrin, G. et al. Leucémie à "tricholeucocyte" (Hairy cell leukaemia), étude clinique et cytologique de 55 observations. Nouv Rev Fr Hématol 13: 609, 1973.
4. Schrek, R.; J.W. Donnelly. "Hairy" cells in blood in lymphoreticular neoplastic disease and "flagellated" cells of normal lymph nodes. Blood 27: 199, 1966.
5. Burgaleta, C.; D.W. Golde. Leucosis de células peludas: una neoplasia de linfocitos B. Sangre 22: 148, 1977.
6. Catovsky, D. et al. Leukaemic reticuloendotheliosis ("Hairy" cell leukaemia): A distinct clinic — pathological entity. Br J Haematol 26: 9, 1974.
7. Katayama, I.; H.E. Finkel. Leukemic reticuloendotheliosis. A clinicopathologic study with review of the literature. Am J Med 57: 115, 1974.
- 7.A Golomb, H. M. et al. Hairy cell leukemia. A clinical review based on 71 cases. Ann Intern Med 89: 677, 1978.
8. Katayama, I.; G.B. Schneider. Further ultrastructural characterization of hairy cells of leukemic reticuloendotheliosis. Am J Pathol 86: 163, 1973.
9. Hernández, P. (En preparación).
10. Katayama, I. et al. Histochemical study of acid phosphatase isoenzyme in leukemic reticuloendotheliosis. Cancer 29: 157, 1972.

11. *Higgy, K. E. et al.* Identification of the hairy cells of leukemic reticuloendotheliosis by an esterase method. *Br J Haematol* 38: 99, 1978.
12. *Fu, S.M. et al.* Hairy cell leukaemia: proliferation of a cell with phagocytic and B- lymphocyte properties. *Scand J Immunol* 3: 847, 1974.
13. *Lobuglio, A.F.* Leukemic reticuloendotheliosis: A defined syndrome of an ill-defined cell. *N Engl J Med* 295: 219, 1976.
14. *Boldt, H.D. et al.* Leukemic reticuloendotheliosis: "Hairy cell leukemia", functional and structural features of the abnormal cell in a patient with profound leukocytosis. *Blood* 49 : 745, 1977.
15. *Hernández, P. et al.* Hairy cell leukaemia of T-cell origin. *Br J Haematol* 40: 504, 1978.
16. *Golomb, H. M. et al.* Hairy cell leukemia: evidence for the existence of a spectrum of functional characteristic. *Br J Haematol* 38: 161, 1978.
17. *Saxon, A. et al.* Immunologic characterization of Hairy cell leukemias in continuous culture. *J Immunol* 120: 777, 1978.
18. *Golde, D.W. et al.* Macroglobulinaemia and hairy cell leukemia. *N Engl J Med* 296: 92, 1977.
19. *Bouza, E. et al.* Infection in hairy-cell leukemia. *Blood* 51: 851, 1978.
20. *Davis, T. E. et al.* Leukemic reticuloendotheliosis. Report of a case with prolonged remission following intensive chemotherapy. *Arch Intern Med* 136: 620, 1976.
21. *Golomb, H.H. et al.* "Hairy" cell leukaemia: a scanning electron microscopic, study of eight cases. *Br J Haematol* 29: 455, 1975.
22. *Jaffe, E.S. et al.* Leukemic reticuloendotheliosis: presence of a receptor for cytophilic antibody. *Am J Med* 57: 108, 1974.
23. *Kass, L.* Nonspecific esterase activity in "hairy cells". *Acta Haematol* 58: 103, 1977.
24. *King, G.W. et al.* Leukemic reticuloendotheliosis. A study of the origin of the malignant cell. *Am J Med* 59: 411, 1975.
25. *Seshadri, R.S. et al.* Leukemic reticuloendotheliosis. A failure of monocyte production. *N Engl J Med* 295: 181, 1976.
26. *Trubowitz, S. et al.* Leukemic reticuloendotheliosis. *Blood* 38: 288, 1971.
27. *Golde, D.W.; J.J. Cline.* Hairy cell leukemia: in vitro culture studies. *Ann Intern Med* 85: 78, 1976.
28. *Haak, H.L. et al.* Further evidence for the lymphocytic nature of leukaemic reticuloendotheliosis (hairy cell leukaemia). *Br J Haematol* 27: 31, 1974.
29. *Schnitzer, S.; W.J. Hammack.* B-Lymphocyte nature of hairy cells in hairy cell leukaemia. *Lancet* II: 649, 1974.
30. *Zidar, B.L. et al.* Hairy cell leukaemia: seven cases with probable B-Lymphocytic origin. *Br J Haematol* 37: 455, 1977.
31. *Catovsky, D. et al.* Mouse red cell rosettes in B-lymphoproliferative disorders. *Br J Haematol* 33: 173, 1976.

Recibido: marzo 26, 1979.

Aprobado: febrero 29, 1979.

Dr. *José Carnot Urúa.*

Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070. Ciudad de La Habana.