

## Leucemia de células peludas.

### Descripción de una variante de tipo T

Por los Dres.:

PORFIRIO HERNANDEZ<sup>1</sup>, JOSE CARNOT URIA<sup>9</sup>, CARLOS CRUZ<sup>\*\*</sup>, ELVIRA DORTICOS BALEA<sup>\*</sup> y EDGARDO ESPINOSA<sup>\*</sup>

Hernández, P. y otros. *Leucemia de células peludas. Descripción de una variante de tipo T*. Rev Cub Med 19: 6, 1980.

Se describe el caso de un paciente del sexo masculino, de mediana edad, con pancitopenia, esplenomegalia y aumento ganglionar moderado. En la sangre periférica se encontró el 87% de células peludas (*Hairy cells*). Se realizó el estudio citoquímico, ultraestructural e inmunológico de estas células. De acuerdo con los estudios realizados se clasificó el caso como de una variante tipo T de la leucemia por células peludas.

La procedencia de las células peludas (*Hairy cells*) ha sido objeto de múltiples investigaciones. El síndrome clinicopatológico de la leucemia de células peludas (LCP) es relativamente constante, pero se discute si esta leucemia es secundaria a una proliferación de linfocitos B o de monocitos.<sup>1</sup> Esto ha hecho que se catalogue muy descriptivamente a la LCP como "un síndrome bien definido producto de una célula mal definida".<sup>2</sup>

Muchas evidencias indican que en la mayoría de los casos la LCP corresponde a una proliferación neoplásica de linfocitos B.<sup>3-8</sup>

Recientemente se han informado casos raros, pero bien documentados, con características celulares de tipo T.<sup>9,12</sup>

En este trabajo comunicamos un caso de LCP con receptores de membrana propias de las células T.

*Informe del caso* Paciente del sexo masculino, de la raza blanca, de 54 años de edad, que ingresó el 27 de febrero de 1977 por

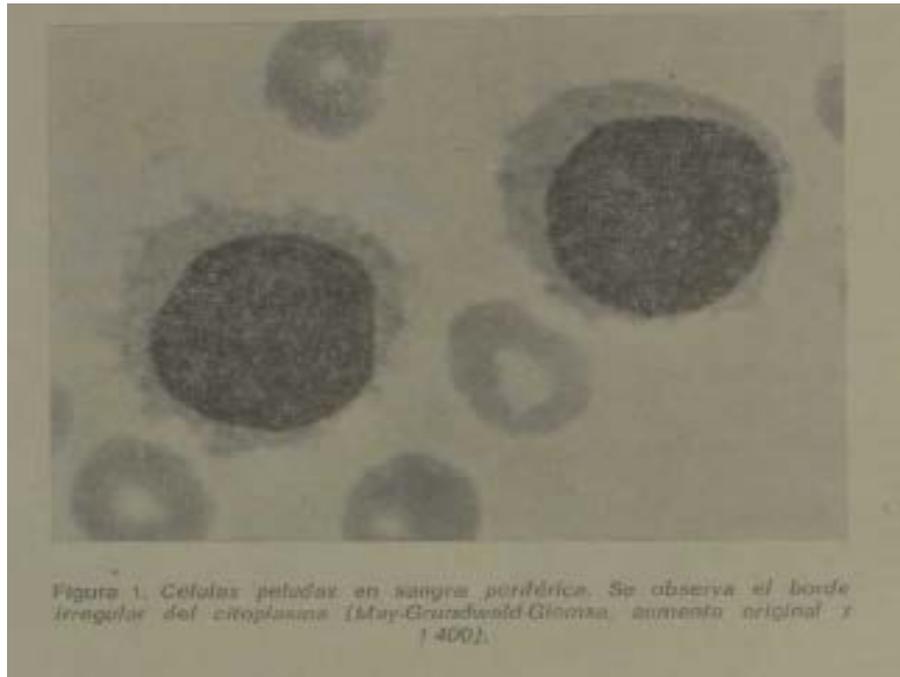
anemia. Cuatro meses antes de su ingreso comenzó a presentar lesiones urticarinas pruriginosas, y dos meses después equimosis. En esta oportunidad se comprobó trombocitopenia y disminución de la cifra de hemoglobina, por lo que fue remitido al Instituto de Hematología.

En el examen físico como datos positivos se encontró: palidez cutaneomucosa, esplenomegalia de 8 cm y pequeñas adenopatías de 1 a 3 cm situadas en las regiones cervicales, axilares e inguinales. El resto del examen fue negativo.

A su ingreso se obtuvieron los siguientes resultados: Hb 8 g%, reticulocitos 1%, 16 000 plaquetas/mm<sup>3</sup> y 5 000 leucocitos/mm<sup>3</sup> con neutrófilos 7%, eosinófilos 1%, linfocitos 5% y células peludas 87% (figura 1). La eritrosedimentación fue de 95 mm en la primera hora.

El estudio de los hematíes en la extensión de sangre periférica no reveló alteraciones importantes.

Para el medulograma se intentó la punción en el esternón y en ambas crestas ilíacas; no fue obtenido material



en ninguno de estos sitios, por lo que se realizó biopsia medular de la cresta ilíaca mediante el trocar de Vim Silverman. El estudio histico mostró una infiltración neoplásica de células de diferentes tamaños con núcleos hiper-cromáticos y citoplasma abundante, sin que se pudiese precisar su histogénesis.

Otras investigaciones realizadas incluyeron hierro sérico, 54  $\mu$ g%, proteínas totales de 8,5g%, con 5,02g% de albúmina y 3,48g% de globulinas. En la electroforesis de proteínas se observó un aumento de las gammaglobulinas (2,14g%) con un aspecto policlonal. Las enzimas eritrocitarias glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, piruvatoquinasa, 6 fosfogluconico-deshidrogenasa y el glutatión reducido dieron valores normales. La actividad de las enzimas leucocitarias 6 fosfato-glucónico-deshidrogenasa y mieloperoxidasa estaba disminuida, mientras que la de la glucosa-6-fosfato dehidrogenasa y piruvatoquinasa se ciontró normal. La reacción citoquími-

ca para la fosfatasa ácida leucocitaria fue positiva y no era inhibida por el tartrato. La deshidrogenasa láctica sérica estaba ligeramente aumentada, pero con un patrón isoenzimático normal. Las pruebas de la hemostasia mostraron alteraciones interpretadas como secundarias a la trombocitopenia. El tipaje HLA fue 9, X: 5, W5 y el estudio citogenético mostró una composición cromosómica normal (46,XY). Los exámenes de glicemia, cardiolipina, orina, heces fecales, transaminasa glutamicopirúvica, transaminasa glutamicoxalacética, bilirrubina, fosfatasa alcalina sérica, bromosulfaleína, urea, ácido úrico, creatinina, filtrado glomerular, conteo de Addís, muramidasa sérica, colesterol, lípidos totales, urocultivos, hemocultivos, exudados nasofaríngeos, así como los estudios radiográficos de tórax, huesos, tractos urinario, digestivo y el electrocardiograma, dieron resultados negativos.

De acuerdo con el cuadro clínico-hemático el caso se concluyó como una

leucemia de células peludas, se dió el alta y se siguió por consulta externa. Evolutivamente las cifras de Hb se mantenían bajas y aumentaron los requerimientos transfusionales. El estudio eritrocínético demostró un acortamiento moderado de la supervivencia eritrocitaria con un aumento de la captación esplénica.

El 2 de agosto de 1977 se practicó la esplenectomía y cuatro días después el paciente falleció en un estado de sepsis sobreaguda. No se obtuvo autorización para realizar la necropsia.

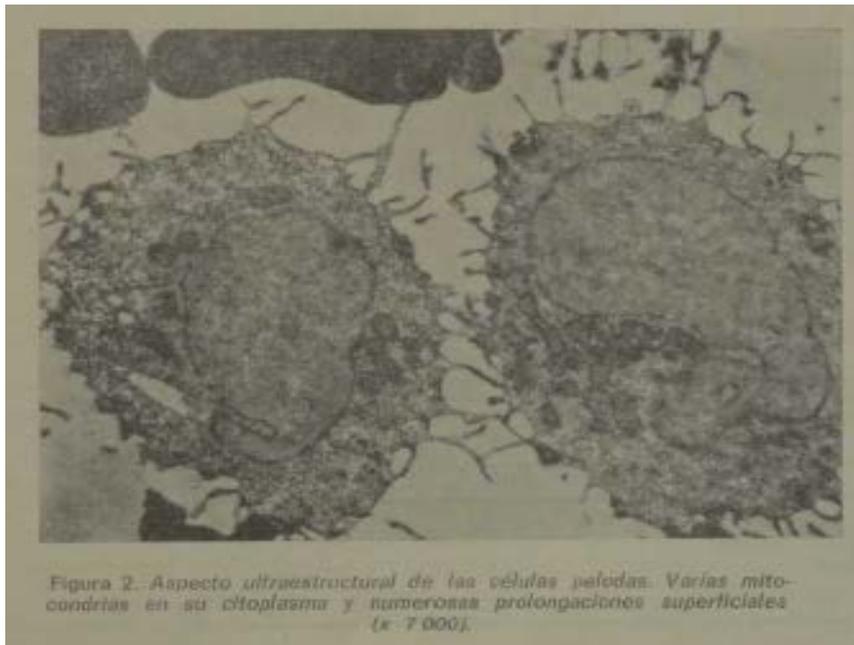
El estudio histórico de bazo mostró una infiltración por células con características similares a las observadas en la biopsia de médula ósea.

#### *Estudio ultraestructural*

El concentrado celular se obtuvo de sangre periférica heparinizada. La fijación se realizó en glutaraldehído al 3,2% en sustancia amortiguadora de cacodilato 0,1M (pH-7,4); la posfijación

se hizo en tetraóxido de osmio al 2% en la misma sustancia amortiguadora; la deshidratación se realizó en diferentes graduaciones de etanol y la inclusión se efectuó en epon.<sup>13</sup> Las secciones obtenidas con un LKB ultratome III fueron teñidas con uranilacetato y citrato de plomo y examinadas en un microscopio electrónico Hitachi HS-7.

Las células observadas se distinguían fundamentalmente por el aspecto irregular del citoplasma, lo que se correspondía con las alteraciones observadas en la microscopía óptica (figura 2). Las formas nucleares predominantes eran las ovals y las escotadas; los núcleos lobulados eran excepcionales. El citoplasma del 20% de las células contenía la característica inclusión denominada complejo ribosómico laminar (figura 3). El número de estas formaciones variaba de una a cinco en cada célula. También se vieron vacuolas y abundantes mitocondrias que ocasionalmente presentaban ruptura de su estructura.





### Estudio inmunológico

Las células mononucleares se obtuvieron de sangre periférica mediante separación en un gradiente de Ficoll- Telebrix (*Laboratoires André Guebert, France*)\* La determinación de los receptores para las células T se realizó mediante la técnica de la formación de rosetas espontáneas con eritrocitos de carnero (roseta E)<sup>15</sup>; y la de las células con receptores para complemento (C3) mediante la formación de rosetas con complejos de eritrocito-anticuerpo complemento (roseta EAC).<sup>16</sup> El conteo total de leucocitos y el diferencial se realizaron simultáneamente con el propósito de determinar el cálculo de los valores

absolutos de las células T y el de las células con receptores (para C3).

La transformación blástica se expresó de acuerdo con el porcentaje de células transformadas. Cada muestra se montó en duplicado con fitohemaglutinina (PHA) (Wellcome HA-15) y sin PHA.<sup>17</sup> El estudio de la inmunidad retardada se practicó mediante pruebas cutáneas con PPD, tricofitina y candidina. Las inmunoglobulinas se determinaron por medio de la inmunoelectroforesis semicuantitativa.

El conteo diferencial de las células mononucleares obtenidas mostró el 94% de células peludas y el 6% de linfocitos. En el cuadro pueden observarse los valores absolutos y el porcentaje

**CUADRO**  
MARCADORES CELULARES ESTUDIADOS EN LAS CELULAS LEUCEMICAS

	Rosetas E		Rosetas EAC		Transformación blástica con PHA
	%	x mm <sup>3</sup>	%	x mm <sup>3</sup>	%
Pacientes	89	4094	10	460	60
Control	83.5	1496	24.9	592	56
	(55-75)	(717-2321)	(10-33)	(289-1088)	(40-72)

de las rosetas E y EAC, así como el resultado de la transformación blástica. Cuando se compara con los valores normales se observa un aumento, tanto absoluto como relativo de las células T (formadoras de roseta E). La transformación blástica se encontró dentro del rango normal de nuestro laboratorio. Todas las pruebas cutáneas fueron negativas, lo que plantea una disminución de la respuesta inmune celular secundaria. En la inmunoelectroforesis se encontró un aumento de las inmunoglobulinas G, A y M.

#### DISCUSION

En este informe describimos un paciente con las características habituales de la LCP: varón de mediana edad con pancitopenia, punción medular sin material, esplenomegalia y aumento ganglionar moderado.<sup>18</sup> Las células leucémicas tenían los elementos morfológicos de las células peludas, tanto en la microscopía óptica como en la electrónica: en un elevado porcentaje de ellas se encontraron uno o más complejos ribosómico-laminares y la fosfatasa ácida leucocitaria fue resistente a la acción del tartrato.<sup>18,19</sup>

Sin embargo, a diferencia de las formas corrientes de LCP el 89% de las células formaban rosetas E y los valores de la transformación blástica eran normales.

Basados en estos datos se concluyó que en el paciente se había desarro-

llado un síndrome linfoproliferativo derivado de los linfocitos T y con las características de una LCP.

En la literatura médica actual sólo se han descrito, incluido nuestro paciente, cuatro casos de LCP con receptores de membrana tipo T.<sup>9,12</sup>

En la leucemia linfocítica crónica (LLC), prototipo de proliferación monoclonal de linfocitos B, se han encontrado variantes T hasta en un 5% de los enfermos.<sup>20</sup> Algunos linfomas pueden originarse, tanto en los linfocitos T como B<sup>21</sup> y la leucemia linfoblástica puede corresponder a una proliferación de células T, B o nulas.<sup>22,23</sup>

En la forma habitual de LCP la transformación inducida con PHA se halla generalmente disminuida.<sup>18</sup> En las variantes B de la LLC se encuentra también depresión de la transformación blástica con PHA, aunque en las formas T se ha informado normal en unos enfermos y disminuidas en otros.<sup>24</sup> En un caso de LCP de tipo T en que se realizó este estudio, se observó una respuesta positiva a la estimulación con PHA.<sup>25</sup>

Tomando estos datos en su conjunto, puede admitirse que tanto los linfocitos B como T pueden dar lugar a la LCP. La existencia de las variantes T de este tipo peculiar de leucemia concuerda con el espectro inmunológico de los otros síndromes linfoproliferativos y apoya los criterios acerca de la procedencia linfocítica de esta célula leucémica de origen tan discutido.

#### SUMMARY

Hernández, P. et al. *Hairy-cells leukemia. Description of a type T variant.* Rev Cub Med 19: 6, 1980.

The case of a middle-aged male patient with pancitopenia, splenomegalia and mildly increased nodules is reported. 87% of hairy cells were found in peripheral blood. A cytochemical, ultrastructural, and immunological study of these cells was made. According to the studies made the case was classified as a type T variant of hairy-cells leukemia.

#### RÉSUMÉ

Hernández, P. et al. *Leucémie à "tricholeucocytes" (hairy cell leukemia). Description d'une variante du type T.* Rev Cub Med 19: 6, 1980.

Les auteurs rapportent le cas d'un patient du sexe masculin, entre deux âges, avec pancytopenie, splénomégalie et augmentaron ganglionnaire modérée, lequel a présenté

87% de "tricholeucocytes" (*hairy cells*) dans le sang périphérique.  
 Ces cellules ontW 1 ȷ.ocl.Mcuc. ultra structural' «les études réalisées. le cas a été classifié comme une vanante  
 typeT de la leucem,e á "tricholeucocytes

PE3KME

SpuaHflec, P. h ap. BejioKpoBue BOJiocaTHX mieTOK. OnHcaHHe BapnaHTa Tima T.

Rev Cub Med 191 6, 1980

B HacTOH;ne;i paóoTe onHCHBaeTCH oíiñ naiifleHT cpe^Hero B03paġ Ta c  
 naHCHToneHHeñ, 3cimeH0Merajmeñ h co cpeflHHM raHiymoHajD hht.:  
 yBejnweHHeM. B nepiiyepifMecKoñ KpoBH aToro nanueHTa oujio OÓHapyTKeHO  
 87%BOJIOCaTHX KJieTOK (Hairy cells ). Euro ocymeg tbjicho ujiToxnMiraeCKoe,  
 yjrbTpacTpyKTypHoe h HMMYHOJionrreCKoe HccjieaoBaHHe sthx KJieTOK.  
 CórjiacHO npoBeaéHHOMy accjiejiOBa - hkh) cjiyqaiú óbui KjiaccHímmipoBaH Kan  
 oflHH H3 BapnaHTOB teiis- T óeJIOKpOBHH BOJIOCaTHX KJieTOK.

#### BIBLIOGRAFIA

1. *King, G.W. et al.* Leukemic reticuloendo- theliosis. A study of the origin of the malignant cell. Am J Med 59: 411, 1975.
2. *Lobuglio, A.F.* Leukemic reticuloendothelio- sis. A defined syndrome of an ill defined cell. N Engl J Med 295: 219, 1976.
3. *Burgaleta, C.; D.W. Golde.* Leucosis de células peludas: una neoplasia de linfocitos B. Sangre 22: 148, 1977.
4. *Golomb, H.M. et al.* Hairy-cell leukemia: evidence for the existence of a spectrum of functional characteristics. Br J Haematol 38: 161, 1978.
5. *Golde, D.W. et al.* Immunoglobulin syn- thesis in hairy-cell leukaemia. Br J Haematol 35: 359, 1977.
6. *Catovsky, D. et al.* The B-lymphocyte na- ture of the "hairy" cell of leukaemic reticuloendotheliosis. Br J Haematol 26: 29, 1974.
7. *Catovsky, D.* Hairy cell leukaemia and pro- lymphocytic leukaemia. Clinics in Haematol 6: 245, 1977.
8. *Zidar, B.L. et al.* Hairy cell leukaemia: se- ven cases with probable B-lymphocytic origin. Br J Haematol 37: 455, 1977.
9. *Advani, S.H. et al.* Hairy cell leukaemia. A case report and review of literature. Indian J Cáncer 13: 283, 1976.
10. *Cawley, J.C. et al.* Hairy-cell leukaemia with T-cell features. Blood 51: 61, 1978.
11. *Saxon, A. et al.* T-lymphocyte variant of hairy cell leukemia. Ann Intern Med 88: 323, 1978.
12. *Hernández, P. et al.* Hairy cell leukaemia of T-cell origin. Br J Haematol 40: 504, 1978.
13. *Luft, J.N.* Improvements in epoxy resin embedding methods. J Biophys Biochem Cytol (Suppl) 9: 405, 1961.
14. *Bóyum, A.* Isolation of mononuclear cell and granulocytes from human blood. Isolation of mononuclear cells by one centrifugaron and of granulocytes by combin- ing centrifugaron and sedimentaron at 1 g. Scand J Clin Lab Invest 21 (Sup. 97): 77, 1968.
15. *Bach, J.F.* Evaluation of T-cells and thymic serum factors in man using the rosette technique. Transplant Rev 16: 196, 1973.
16. *Stjernswárd, J. et al.* Lymphopenia and change in distribution of human Band T lymphocytes on peripheral blood induced by irradiaron for mammary carcinoma. Lancet 1: 1352, 1972.
17. *Dionigi, R. et al.* Ciclic variation response of lymphocytes to Phytohemaglutinin in healthy individuáis. Transplantation 16: 550, 1973.

18. *Flandrin, G. et al.* Leucémie à "tricholeu- cocyte (hairy-cell leukemia). Etude clini- que et cytologique de 55 observations. *Nouv Rev Fr Hématol* 13: 609, 1973.
19. *Yam, L.T. et al.* Leukemic reticuloendotheliosis. The role of tartrate-resistant acid phosphatase in diagnosis and splenectomy in treatment. *Arch Intern Med* 130: 248, 1972.
20. *Brouet, J.C. et al.* Chronic lymphocytic leukemia of T cell leukemias. 1: 555, 1977.
21. *Lukes, R.J.; R.D. Collins.* Immunologic cha- racterization of human malignant lympho- mas. *Cáncer* 34: 1488, 1974.
22. *Belpomme, D. et al.* Clinical significance and prognostic value of T-B immunological classificaton of human primary acute origin: immunological and clinical evaluation in 11 patients. *Lancet* 2, 890, 1975.
23. *Garda, J.C. et al.* Lymphocyte surface markers in acute lymphoblastic leukemia of adults. *Am J Clin Pathol* 68: 543, 1977.
24. *Nowell, P. et al.* T cell variant of chronic lymphocytic leukaemia with chromosome abnormality and defective response to m- togens. *Br J Haematol* 33: 459, 1976.
25. *Saxon, A. et al.* Immunologic characteriza- tion of hairy cell leukaemias in continuous culture. *J Immunol* 120: 777, 1978.

Recibido: marzo 14, 1979

Aprobado: diciembre 23, 1979

Dr. Porfirio Hernandez  
 Instituto de Hematología e Inmunología  
 Apartado 8070 Ciudad de La Habana.