

Tratamento de leucemia de células pilosas

Hairy cell leukemia treatment

Jéssica Silva dos Santos¹, Fernanda Marconi Roversi²

Resumo

A leucemia de células pilosas (LCP) é uma leucemia linfoproliferativa crônica rara e indolente que acomete linfócitos B,. Possui maior frequência em adultos do sexo masculino, sendo a idade média do diagnóstico de 52 anos. Recentemente foi descoberto a relação entre mutações no gene *BRAF* e a LCP. O diagnóstico da leucemia de células pilosas é feito através do hemograma e mielograma e a confirmação através da citometria de fluxo e a imunofenotipagem. O tratamento da LCP é feito com medicamentos que atuam nas células neoplásicas, sendo a primeira escolha os análogos da purina, que atua impedindo a replicação das células neoplásicas. Em casos especiais, no qual o paciente não se adapta à esta classe de medicamento ou pacientes com severa citopenia a segunda opção é o tratamento com o interferon alfa. Estudos recentes apresentam uma nova opção de tratamento com os inibidores de BRAF V600E, que atuam especificamente nas células neoplásica, mas ainda não são usados para o tratamento da LCP.

¹Acadêmica de Biomedicina da Universidade São Francisco (USF),

² Docente da Universidade São Francisco (USF)

E-mail: santosjssica97@yahoo.com

Palavra Chave: leucemia, células pilosas, tratamento, cladribina, interferon, pentostatina

Abstract

Hairy cell leukemia is a chronic lymphoproliferative leukemia that affects B lymphocytes. It is a rare and indolent leukemia, most often in male adults, with a mean age of diagnosis of 52 years. BRAF and an HCL. The diagnosis of hairy cell leukemia is made through the blood count and myelogram and the confirmation is done by flow cytometry and an immunophenotyping. The HCL treatment is made with drugs that act on neoplastic cells, in which the first choice are purine analogues that acts to prevent a replication of neoplastic cells. in special cases, Medication, or patients with severe cytopenia, or With interferon alpha. Recent studies show a new treatment option with the BRAF V600E inhibitors, which act specifically on neoplastic cells, but is not yet used for the HCL treatment.

Palavra Chave: leukemia, hairy cell, tretment, cladribina, interferon, pentostatin

Introdução

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), a leucemia é uma doença maligna dos glóbulos brancos (leucócitos), geralmente, de origem desconhecida, sendo sua principal característica o acúmulo de células jovens anormais na medula óssea. Classicamente, as leucemias são classificadas em leucemias mieloide (ou mielocítica) e linfoide (ou linfocítica), podendo estas serem agudas ou crônicas. As leucemias agudas são caracterizadas pela presença de células imaturas, que não exercem a sua função no tecido e que se proliferam de forma rápida na medula óssea e substitui as células sanguíneas. Ao contrário das leucemias agudas, as leucemias crônicas são caracterizadas pela capacidade das células neoplásicas manterem o processo de diferenciação, resultando no acúmulo de células maduras na medula óssea e no sangue periférico. Apresentam uma evolução lenta e geralmente são resistentes a ação de quimioterápicos. Dessa forma, existem quatro tipos principais de leucemia: leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crônica (LMC), leucemia linfoide aguda (LLA) e leucemia linfoide crônica (LLC) (ZAGO & PASQUINI, 2001).

A leucemia de células pilosas (LCP) foi descrita pela primeira vez por Bouroncle, em 1958, sob a denominação reticuloendoteliose leucêmica. Em 1974, Catovsky e colaboradores sugeriram o termo *hairy cell leukemia* (leucemia de células pilosas) para esta doença, em virtude das características morfológicas das células neoplásicas (SECIOSO et al., 2009; SAMTOS, 2013). A LCP é uma patologia

linfoproliferativa rara e indolente de células B, um tipo incomum de leucemia crônica. Sua taxa de incidência é mais frequente no sexo masculino e a idade média para o diagnóstico é aproximadamente aos 52 anos (RUBIO e MARCO; 2015). A microscopia eletrônica identificou que essas células possuem citoplasma rico em mitocôndrias, juntamente com complexos ribossômicos-lamelar, sugerindo que as células LCP são metabolicamente ativas. Fator responsável pela morfologia das células (JAIN, 2014). Morfológicamente as células pilosas podem ser descritas pela presença de ondulações, saliências irregulares e aglomerados em sua superfície. Estas células infiltram a medula óssea, o baço e, eventualmente, o sangue periférico (SECIOSO et al., 2009; SANTOS, 2013).

A patogênese da LCP ainda não está totalmente elucidada. Contudo, estudos recentes mostraram a relação entre mutações no gene *BRAF* e a LCP. A mutação mais comum no gene *BRAF*, ocorre na posição 1799 em que a timina e adenina são trocados, o que resulta na substituição de ácido glutâmico pela valina na posição 600 (V600E) (RUBIO e MARCO; 2015). Esse polimorfismo foi observado em células estaminais hamatopoiética de pacientes com LCP, podendo ser considerado um possível marcador molecular para esta leucemia. É importante ressaltar que esta alteração não foi detectada em nenhum linfoma de células B e também não está presente na LCP variante (LCPv) (RUBIO e MARCO; 2015).

O diagnóstico de LCP é feito com exames de sangue e biópsia da medula óssea. No sangue, observam-se células pilosas típicas, mas em número pequeno e com dificuldade de distinção de outras células malignas, como linfócitos vilosos encontrados no linfoma da zona marginal esplênico (CARNEIRO & JUNQUEIRA, 2012). Na biópsia da medula óssea, as células pilosas podem ser observadas com seu citoplasma abundante, núcleo ovalado e borda celular distinta, conferindo o aspecto clássico de

“ovo estrelado”. (CARNEIRO & JUNQUEIRA, 2012). A confirmação do diagnóstico da LCP é feito através da citometria de fluxo, no qual as células positivas apresentam padrão característico, sendo elas positivas para CD20 e CD22 e negativas para CD5, CD10 e CD23 (ZAGO & PASQUINI, 2001). Juntamente, a expressão de CD103, CD25 e CD11 é típica na LCP, o que auxilia na diferenciação do linfoma de esplênico de zona marginal e do linfoma linfoplasmocitário. (ZAGO & PASQUINI, 2001).

Devido a um curso indolente da doença, alguns pacientes assintomáticos podem ser acompanhados sem tratamento específico por algum período, pois não há vantagens em um tratamento precoce. Geralmente, o tratamento é indicado quando o paciente apresenta citopenias e complicações infecciosas recorrentes. Sintomas gerais, como fadiga ou esplenomegalia sintomática também são critérios utilizados para indicar o tratamento.

Materiais e métodos

Pesquisa qualitativa através da realização de um estudo bibliográfico de caráter exploratório sobre o leucemia de células pilosas. É uma revisão de literatura embasada em artigos científicos pesquisados em bancos de dados, legislação vigente, livros e leituras complementares. Para a seleção dos artigos foram utilizados os descritores, *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) e *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), que possuem resumos disponíveis nos bancos de dados informatizados e texto disponível na íntegra na internet ou que pode ser fornecido pela fonte original. Os livros utilizados como referência foram Hematologia fundamentos e práticas, Fundamentos de hematologia, Biologia celular e molecular. Para a pesquisa, foram utilizados os termos: leucemias, leucemia de células pilosas, tratamento, interferon, pentostatin, cladribina. As bibliografias utilizadas foram dos últimos 15 anos

de 2001 a 2016 sendo separado apenas as que abordavam assuntos relevantes sobre o tema.

Discussão

As primeiras opções terapêuticas para o tratamento da LCP foram esplenectomia e o uso do interferon- α foram oferecendo uma sobrevida média, entre 4 e 6 anos e respostas parciais em relação a remissão da doença, na década de 1980. A introdução dos análogos de purinas, pentostatina e cladribina, auxiliou no tratamento da LCP, proporcionando um aumentando significativo da sobrevida e um aumento na resposta de remissão da doença (porcentagens de 76 a 98%) (BEKISZ, 2010).

A pentostatina (2-deoxy-coformicina) foi o primeiro fármaco, análogo da purina, introduzido no tratamento da LCP. Produzido pelo *Straptomyces antibioticus* é um fármaco inibidor da adenosina desaminase (ADA) e bem tolerado, além de levar a uma taxa de remissão completa e durável em 75% dos casos. A inibição da enzima ADA provoca um acúmulo de adenosina e desoxiadenosina, que podem bloquear a síntese de DNA ao inibir ribonucleotídeo redutase (RNR). A desoxiadenosina também pode inibir a S-adenosil homocisteína. O consequente acúmulo de S-adenosil homocisteína é particularmente tóxico a linfócitos. A pentostatina também pode inibir a síntese de RNA e o seu derivado trifosfato é incorporado ao DNA, resultando na quebra da fita de DNA (MAEVIS, 2014).

Atualmente, outro tratamento utilizado é o do interferon alfa (IFN- α). Todavia, o papel desse interferon alfa (IFN- α) no tratamento da LCP é limitado. Estudos anteriores demonstraram que o IFN- α pode melhorar as taxas de resposta, sendo que a maioria dos pacientes tiveram um resultado parcial de remissão. As células são muito sensíveis ao tratamento com IFN- α , mas os estudos mostraram que a duração da remissão foi mais curto e que as recidivas ocorreram quando o IFN- α foi descontinuado. Os efeitos tóxicos associados com o IFN- α incluem sintomas gripais, fadiga, efeitos sobre o sistema nervoso central, depressão, neuropatias e a possibilidade de desenvolver um segundo câncer (PREETESH, 2015). Em pacientes com recidiva, o tratamento com IFN- α deverá ser considerado na ausência de qualquer outra alternativa disponível (BEKISZ, 2010)

Um estudo randomizado demonstrou a superioridade na resposta da pentostatina em relação ao de IFN- α quando comparado a remissão completa e a taxa de resposta objetiva (76% versus 11%; 79% vs. 38%, respectivamente). A sobrevivência livre de recidiva foi significativamente maior em pacientes tratados com pentostatina. Um relatório de acompanhamento mostrou que a taxa de sobrevivência livre de recidiva foi de 10 anos em pacientes tratados com pentostatina, alcançando uma resposta completa de 67%. A pentostatina foi também eficaz em pacientes cujo tratamento com IFN- α falhou, sendo que as toxicidades mais comuns associadas com a pentostatina eram de grau 3-4 neutropenia e trombocitopenia (10-20%). Vários relatórios demonstraram também que o tratamento com pentostatina está associada com uma redução em células CD4⁺ absolutas e células T CD8⁺, sem quaisquer sequelas a longo prazo (PREETESH, 2015).

Outro fármaco utilizado no tratamento da LCP é a cladribina (2-cloro-deoxiadenosina/2CDA), a qual atua através da toxicidade seletiva em relação a certas

populações normais e malignas de linfócitos e monócitos. Sua ação é baseada na atividade relativa da desoxicitidina quinase e desoxinucleotidase. A cladribina atravessa de forma passiva a membrana celular. Nas células com alta taxa de desoxicitidina quinase em relação a desoxinucleotidase, a cladribina é fosforilada pela desoxicitidina quinase para 2-cloro-desoxi-beta-D-adenosina monofosfato (2-CdAMP). O 2-CdAMP acumula-se na célula e é subsequentemente convertido em desoxinucleotídeo trifosfato ativo. Sendo assim, as células com alta atividade da desoxicitidina quinase e baixa atividade da desoxinucleotidase serão seletivamente mortas pela cladribina através da toxicidade do desoxinucleotídeo acumulado intracelularmente (PEREIRA, 2006). Outros efeitos são a inibição da DNA-polimerase- β responsável pela síntese de DNA, ou a inibição de S-hidrolase -adenylhomocysteine, levando a uma diminuição da metilação de DNA. Há a ativação da apoptose através da indução da caspase, via citocromo *c* e factor de activação de protease. Em células dendríticas (MAEVIS, 2014). O tratamento com cladribina muitas vezes conduz a mielossupressão e citopenias em todas as três linhas de células, potencialmente despertando infecções graves que são causas comuns de morte. A gravidade dos efeitos colaterais depende da duração e extensão da doença e terapia (PREETESH, 2015).

A superioridade de qualquer análogo da purina ainda não pode ser provado. Assim, pentostatina e cladribina, induzem a uma remissão de aproximadamente de 76 a 98% dos casos, podendo ainda ser considerados igualmente eficazes e com sobrevida de aproximadamente 16 anos, para ambos os agentes. Além disso, a longo prazo, os efeitos adversos de ambos os agentes parecem ser comparáveis (PREETESH, 2015).

Recentemente, um extrato de um agente antimalárico da amazônica, conhecido como Simalikalactone E, tem sido identificado como um potente inibidor de BRAF V600E. Inibidores BRAF são especificamente dirigidos contra células mutantes BRAF

causando apoptose por interrupção da sinalização de MEK-ERK. No entanto, as remissões induzidas por um inibidor de BRAF são frequentemente curtas (MAEVIS et al, 2014)

Conclusão

Com base nos estudos abordado, podemos afirmar que, atualmente, o melhor tratamento indicado para LCP é com os análogos das purinas, pentostatina e cladribina, uma vez que ambos apresentam altas taxas de remissão e uma sobrevida livre da doença longa, sendo também poucos os casos de recidiva para a LCP. O tratamento com o IFN- α atualmente não é utilizado como primeira opção, por este apresentar resultados parciais em relação a remissão doença e altas taxa de recidiva da doença. Atualmente o IFN- α é uma opção para o tratamento em paciente que não podem ser tratados com os análogos da purina.

Bibliografia

BEKISZ, J.; BARON, S.; BALINSKY, C.; MORREW, A.; ZOO, K. C. Antiproliferative properties of type I and type II interferon. Pharmaceuticals (Basel), v. 3, n. 4, p. 994-1015, 2010

Instituto Nacional do Cancer-INCA. Tipos de câncer. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/leucemia/subtipos>>. Acesso em 10 nov. 2016

LANCY, C. B. JUNIOR.; BARBOSA, S. R.;FRANCES, L. T. M. Case report of hairy cell leucemia. **J. Bras. Patol. Med. Lab.** v.47 n.6 Rio de Janeiro, 2011

MAEVIS, V.; MEY, L.; SCHMIDT-WOLF, G.; SCHMIDT-WOLF, IGH. Hairy cell leucemia: Short review, today's recommendations and outlook. **Blood cancer J**, v. 4, n. 2, p. e184-e195, 2014.

PEREIRA, R. M. múltiplas infecções oportunistas em um paciente com leucemia linfocítica crônica tratado com cladribina. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** v.22, n.33 São José do Rio, 2006.

PREETESH, J.; NAVEEN, P.; FARHAD, R. Update on the biology and tratamento options for hairy cell leucemia. **Curr. Treat. Options Oncol.** v.15, n. 2, p. 187-209, 2015

RUBIO, M. L.; MARCO, J. A. G. Current and emerging treatment options for hairy cell leucemia. **Onco. Targets. Ther.** v.8, p. 2147-2136, 2015.

SANTOS, P. C. **Junior, Hematologia – Métodos e Interpretação**, 1ª ed. São Paulo, Roca, 2013

SECIOSO, P; CARDOSO, I; FRAZÃO, S; Leucemia de células pilosas. Relato de caso, **Rev. Bras Clin Med**, n7 p. 66 – 69, 2009

ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Hematologia Fundamentos e Prática**, Rio de Janeiro, Ateneu, 2001.

