

112189



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

INTERFERON α 2b DE LA LEUCEMIA DE CELULAS PILOSAS

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA
P R E S E N T A:
DR. J. JESÚS MEDRANO CONTRERAS

COORDINADOR DE TESIS:
DRA. SUE CYNTHIA GOMEZ CORTES
DR. LUIS ANTONIO MEILLON GARCIA



MEXICO, D.F.

MARZO, 2002.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

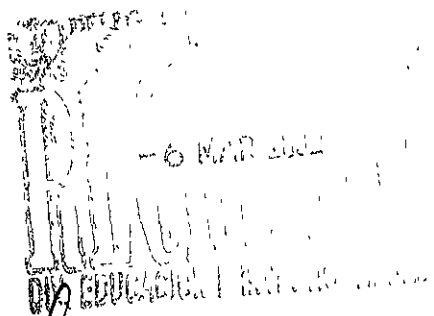


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



[Handwritten signature]

Doctor

JOSE HALLABE CHEREM

Jefe de la División de Educación e Investigación Médica
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "BERNARDO SEPÚLVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

[Handwritten signature]

Doctor

LUIS ANTONIO MEILLON GARCIA

Jefe del Servicio de Hematología y Asesor de Tesis
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "BERNARDO SEPÚLVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

[Handwritten signature]

Doctora

SUE CYNTHIA GOMEZ CORTES

Médico Adscrito al Servicio de Hematología y Asesor de Tesis
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "BERNARDO SEPÚLVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DEDICATORIAS

A DIOS:

Por darme fortaleza y paciencia para superar los momentos difíciles.
Por darme capacidad de dar y recibir amor

A MI ESPOSA LUCIA CORTES.

Por haber aceptado compartir nuestras vidas Por tu apoyo incondicional, tu paciencia y comprensión en todos estos años
Té Amo. .

A MI HIJA JESSICA MEDRANO CORTES.

Por ser la más maravillosa de las niñas y porque me llenas de felicidad infinita. Te amo..

A MIS PADRES: JOSE MEDRANO Y MARIA R. CONTRERAS.

Por su incondicional amor, confianza y apoyo en mí
Por su ejemplo de honradez, amor al prójimo y de superación constante

A MIS HERMANOS:

AMALIA, ISABEL, ALFREDO, LOURDES, MARGARITA, JOSE.

Porque todos ustedes son ejemplo de tenacidad y superación. Porque en ustedes tengo mi depositada toda mi confianza.

A LA DOCTORA CYNTHIA COMEZ:

Toda mi admiración por su empeño, dedicación y cariño que pone en la enseñanza; y también por ayudarme a concluir este trabajo final.

AL DR. JAVIER PIZUTTO Y LUIS. A MEILLON:

Toda mi admiración por su amor a la enseñanza y ser ejemplos de superación constante.

**A TODOS LOS MEDICOS DEL SERVICIO HEMATOLOGIA CMN
SXXI**

Dr Gutiérrez, Dr Chávez, Dra. Guillén, Dr. Gómez, Dra. Sánchez, Dra Guerrero, Dr. Pérez, Dra. Graillet, Dr. Terreros. Todos ellos maestros que con cariño comparten sus conocimientos y experiencia. Por ser ejemplo de superación para todos nosotros

A TODOS MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS DE GENERACIÓN:

EDGAR MURILLO, EDGAR BECERRA, LETY BARRIOS, JOSE LUIS LOPEZ. Por todos los momentos tan increíbles que compartimos juntos y que nunca voy a olvidar. En especial a Edgar Murillo por su integridad y capacidad

INDICE

	PAGINA
ANTECEDENTES	1
OBJETIVO	12
MATERIAL Y METODOS	12
RESULTADOS	18
COMENTARIOS Y CONCLUSIÓN	21
GRAFICAS Y TABLAS	23
BIBLIOGRAFÍA	33

ANTECEDENTES

La leucemia de células pilosas (LCP) ó reticuloendoteliosis leucémica es un trastorno linfoproliferativo crónico de los linfocitos B que fue descrito en 1923 por Ewalds y definido de una manera mas completa por Bouroncle en 1958. La enfermedad se caracteriza por la presencia de típicas células pilosas en la sangre periférica y en la medula ósea, pancitopenia y grados variables de esplenomegalia. Esta enfermedad siempre a despertado enorme interés, inicialmente por sus manifestaciones clínicas y más tarde por el origen de la célula pilosa que hasta finales de la década de 1970 no se conocía; y el diagnóstico se realizaba solo con la tinción de la fosfatasa ácida resistente a tartrato. Los avances más significativos son apartir de los años 80's en función del mejor conocimiento del origen celular, la fisiopatogenia y el tratamiento, en la actualidad, esta neoplasia es considerada potencialmente curable ⁽¹⁾

ETIOLOGÍA Y ORIGEN CELULAR

La leucemia de células pilosas es un trastorno hematológico raro y representa el 2% de todas las leucemias. En Estados Unidos se diagnostican 600 casos anualmente y en México no se tiene una cifra de certeza aunque se sabe que es rara en personas africanas y en descendientes asiáticos; por raza, la población judía de Ashkenazi es la más afectada.

La etiología es desconocida aunque se han sugerido como factores causales ala radiación, los solventes orgánicos y algunos procesos infecciosos virales tipo VEB y se han reportado 2 casos asociados a HTLV-II. La base genética a sido apoyada por reportes familiares de leucemia de células pilosas con el mismo aplotipo HLA A1 y HLA B7. Cuando se a realizado análisis citogenético, se a encontrado alterado en 40% de los casos siendo las alteraciones mas frecuentes las trisomías 5 y el involucramiento de la banda 5q13 ⁽²⁾.

En cuanto al origen celular, esta neoplasia históricamente a sido objeto de grandes controversias y se había postulado un origen linfoide B, T e incluso

monocitoide. Los avances mas importantes se lograron al final de la década de 1970 cuando se desarrollaron métodos para búsqueda de rearrreglos genéticos de inmunoglobulinas clónales que fueron los primeros en soportar el origen B de la leucemia de células pilosas; sin embargo fue hasta la mitad de la década de 1980 cuando con la disponibilidad de los anticuerpos monoclonales se certifica esta teoría. Actualmente se sabe que las células pilosas expresan los antígenos de superficie del panel pan-B como son CD19, CD20 y CD22; así como múltiples isotipos de cadenas pesadas IgG e IgA. Por la expresión de antígenos pan-B, la ausencia de CD21 y la expresión precoz del PCA-1 (marcador de células plasmáticas) el origen celular es consistente con el fenotipo B en un estado latente de desarrollo a nivel de pre-memoria ó de célula pre-plasmática⁽³⁾. Por otro lado, es característico que las células además expresen algunos antígenos no comunes al fenotipo B como son el CD11 que es común a monocitos y neutrofilos, el CD25 que es el receptor de la IL2 y el CD103 (referido como Bly-7, HML-1, ACT8 y LF61) que aparentemente identifica ala subunidad $\beta 7$ de la molécula de integrina. También a sido referido en una muy baja frecuencia la expresión de CD5 que es un marcador de células T; cuando este esta presente podría reflejar una mayor inmadures celular, pero su significado real aun es incierto⁽⁴⁾.

PATOGÉNESIS

Se tiene un conocimiento incompleto de porque los pacientes cursan con pancitopenia progresiva, incluso en ausencia de sustancial infiltración o fibrosis de la medula ósea. El conocimiento actual sostiene que la producción de citosinas por las células pilosas son las principales responsables de ello. Se a obtenido del plasma y de cultivos in vitro incremento de factor de necrosis tumoral α (FNT α) IL1 e IL2; y por el contrario, disminución del factor estimulante de colonias de granuloso (UFC-G), de granuloso – monocito (UFC-GM) y de IL3 e IL6. El FNT α parece jugar un papel central, es producido por las células pilosas y sus niveles séricos correlacionan con el grado de actividad de la enfermedad, incluso es útil para valorar la respuesta al tratamiento. El FNT α induce la expresión de bajos niveles de los factores de crecimiento y también de IL3 e IL6 lo que aparentemente produce falla en la hematopoyesis⁽⁵⁾. Por otro lado el FNT α por un mecanismo paracrino produce

la IL1 e IL2 que junto con el mismo FNT α induce proliferación de las células pilosas, movilización de la medula ósea y la expresión de integrinas de membrana (α 4 β 1, α 15 β α v β 3) Estas integrinas se adhieren a moléculas como fibronectina y vitronectina que se localizan en tejidos específicos como la medula ósea, hígado y bazo que son los sitios más frecuentes afectados en esta leucemia⁽⁶⁾⁽⁷⁾.

CUADRO CLINICO

La edad más frecuente al diagnóstico ronda los 50 años, pero son frecuentes casos entre los 30 y 80 años, en cambio, no se han descrito casos en niños o jóvenes. Siempre es más frecuente en el sexo masculino en una relación promedio de 4:1, pero esta puede ser incluso mayor. Clínicamente 90% de los casos son sintomáticos al diagnóstico, y las principales dolencias referidas son síntomas constitucionales como la fatiga, debilidad y pérdida de peso en dos tercios de los casos. En aproximadamente el 25% la principal molestia fue sensación de malestar abdominal debido al bazo crecido y en un porcentaje similar el sangrado fue un componente principal en relación a trombocitopenia. Los sangrados cuando se presentan son casi siempre limitados a la piel y mucosas; y sangrados graves son excepcionales. Problemas infecciosos se presentan en promedio en el 10 a 40% de los casos siendo una complicación grave la neumonía bacteriana, pero hay casos reportados por aspergillus y Mycobacterium tuberculosis. Ocasionalmente se reportan fenómenos autoinmunes que pueden afectar cualquier órgano, y los síntomas más frecuentes son artralgias y lesiones nodulares en piel por vasculitis.

En la exploración física el cambio más común fue la esplenomegalia en el 90% de los casos, en la mitad de ellos el bazo fue mayor de 5 cm bajo el reborde costal izquierdo. Este es un dato característico y puede ser revisado cuando se sospecha esta posibilidad diagnóstica, en algunas ocasiones el bazo puede ser gigante (megabazo). Se puede encontrar hepatomegalia en la mitad de los casos, casi siempre a la par de la esplenomegalia y en su ausencia su presentación es excepcional. Las adenopatías se encuentran en el 22% de los casos pero en rara ocasión se consideran clínicamente significativas, se reportan con frecuencia a nivel de mediastino,

en mesenterio y retroperitoneo. Se reportan también presencia de púrpura y petequias en 15% de los casos⁽⁸⁾

EXAMENES DE LABORATORIO

En los exámenes de laboratorio podemos encontrar grados variables de anemia, trombocitopenia y neutropenia; dos terceras partes de los casos se presentan con pancitopenia moderada a severa. La anemia suele ser en promedio con Hb entre 8 y 10 g, pero en algunos casos suelen ser mas intensa; esta es usualmente de carácter normocítico y normocrómico, con anisocitosis leve y poiquilocitosis poco llamativa. Se han descrito casos con hemólisis coombs negativa que mejoran luego de la esplenectomia. La trombocitopenia es en rangos de 50 a 150 000 y cuentas de plaquetas menores son raros. La cifra de leucocitos es el parámetro mas variable, habitualmente son menores de 4000, pero un 15% de los casos pueden tener una cifra mayor de 10 000. Cifras mayores de 100 000 son excepcionales y frecuentemente se relacionan a una forma de leucemia de células pilosas llamada "variante". En los pacientes con leucopenia, en mas de 80% de los casos hay absoluta neutropenia y monocitopenia y conjuntamente linfocitosis.

Las células pilosas habitualmente forman 20% de la población de linfocitos, pero su proporción se incrementa cuando hay linfocitosis mayor de 10,000. Estas células miden 10 – 15 um, el citoplasma es pálido azul grisáceo y a menudo presenta proyecciones finas. Generalmente el núcleo es oval o indentado, la cromatina es fina y puede haber uno o dos nucleolos. Inusualmente el núcleo es multilobulado, hecho que puede ocasionar confusión con células de leucemia o linfomas de extirpe T. No existen otros parámetros de laboratorio sistemáticamente referidos como alterados; en algunas series se mencionan las inmunoglobulinas disminuidas o incrementadas en la mitad de los casos, y casi siempre las mas afectadas son la IgM e IgG⁽⁸⁾⁽⁹⁾.

DIAGNOSTICO

Esta entidad debe sospecharse en primera instancia por la clínica en todo paciente adulto que curse con citopenias periféricas y crecimientos viscerales; sobre todo si uno de los aspectos mas destacado es la esplenomegalia que puede llegar a ser gigante Podemos consignar los siguientes puntos mas relevantes para establecer el diagnostico:

- 1) Frotis de sangre periférica: En el podemos observar en la mayoría de las veces importantes alteraciones. La serie roja suele ser poco llamativa; en cambio los leucocitos suelen estar frecuentemente disminuidos. Podemos ver casi siempre una linfocitosis relativa y hasta en 80% de los casos cuando se observa con atención se puede observar los linfocitos con prolongaciones citoplasmáticas finas que son las células características de la leucemia de células pilosas. También observamos los neutrofilos disminuidos y algunas veces existe monocitosis intensa. Las plaquetas suelen estar disminuidas en la mayoría de las veces.
- 2) La medula ósea casi siempre muestra infiltración local o difusa, al diagnostico mas frecuentemente es hipercelular, pero también puede ser normocelular. En ocasiones se reportan aspirados secos siendo necesario la biopsia de hueso para valorar la celularidad. Casi siempre se encuentra detención de la maduración de la serie mieloide y la relación mieloide/eritroide suele ser menor de 1. Los megacariocitos pueden estar disminuidos o con cambios displasticos y pueden o no relacionarse con la cifra de plaquetas. En ocasiones puede haber plasmocitosis, en tanto que la fibrosis de la medula ósea es mas bien rara⁽⁸⁾.
- 3) La histoquímica a sido una herramienta de gran importancia en el pasado y es complementaria ó una alterantiva ala citometria de flujo que en la actualidad es el método estándar de diagnostico. La fosfatasa ácida tartrato resistente fue la primera prueba útil para diagnosticar la leucemia de células pilosas incluso antes que se definiera el origen celular de la enfermedad. Esta es positiva hasta en 90% de los casos y un 10% puede ser negativa en casos no típicos. Desafortunadamente la prueba de fosfatasa ácida tartrato resistente no es patognomónica de esta entidad y puede dar resultados positivos también en otros trastornos linfoproliferativos de extrtipe B como la leucemia linfocitica crónica, leucemia prolinfocitica, linfomas no Hodgkin e incluso linfocitosis reactivas. En los últimos años se han desarrollado nuevas tinciones con anticuerpos monoclonales que se aplican ala biopsia de distintos tejidos,

de ellos el más útil es el anticuerpo monoclonal DBA-44 que se une a un antígeno no definido tanto de la membrana como del citoplasma en los linfocitos B. En un estudio se demostró que la sensibilidad fue 100% en biopsia de hígado y bazo y 98.5% en biopsia de hueso. Desafortunadamente esta tinción tampoco es específica y otras entidades en especial los linfomas de origen linfoplasmocitoide y centrocítico pueden ser positivos hasta en 30% de los casos. Otras neoplasias de origen B muestran positividad menor del 5% ⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾.

- 4) El inmunofenotipo se realiza actualmente por medio de la citometría de flujo utilizando anticuerpos monoclonales que identifican antígenos únicos. El panel utilizado debe incluir el pan-B como el CD19, CD20 y CD22 y además anticuerpos monoclonales contra los antígenos característicos de esta leucemia como el CD11b, CD25 y el CD103. Bruce y cols. en un estudio de 161 casos de leucemia de células pilosas y aplicando citometría de flujo encontró que el 100% de los casos expresaban antígenos pan B (CD19, CD20, y CD22), el CD11c y el CD103. El CD25 se encontró en 99%, CD19 en 25% y CD5 en 4% ⁽¹²⁾. En otros estudios el CD11B, el CD25 y CD103 fueron positivos también en 100% de células pilosas pero negativo en otros trastornos linfoproliferativos de origen B como la leucemia linfocítica crónica, la leucemia prolinfocítica y en linfomas no Hodgkin de células B incluyendo el linfoma de linfocitos vellosos ⁽¹³⁾. De esta manera la expresión de CD11b, CD25 y CD103 son características de esta entidad; y de ellos el CD103 es el marcador más útil por su sensibilidad y especificidad para identificar la población celular de esta neoplasia.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

La Metaplasia Mieloide Agnogenica en 10% de los casos puede cursar con pancitopenia y esplenomegalia, pero se puede distinguir fácilmente con la revisión de frotis de sangre periférica y de médula ósea. Otras entidades que se requiere diferenciar son distintos linfomas como: linfomas de bajo grado, leucemia linfocítica crónica y la leucemia prolinfocítica. La leucemia de células pilosas variante es frecuentemente CD5 negativa, cursa frecuentemente con leucocitos mayores de 100,000 y no se asocia a

neutropenia y monocitopenia. Los linfomas esplénicos tienen células que semejan células pilosas, esplenomegalia y escasa linfadenopatía, pero el inmunofenotipo es distinto.

TRATAMIENTO

Casi todos los pacientes requieren tratamiento a la presentación o durante el curso de la enfermedad. Los parámetros hematológicos habituales para iniciar tratamiento incluyen anemia (Hb <10g/dl), trombocitopenia (cuenta de plaquetas <100,000 /dl), ó neutropenia (cuenta de neutrofilos absolutos <1000 /dl) especialmente si se relaciona a procesos recurrentes de infección. Otras indicaciones menos comunes para el inicio de tratamiento son: requerimientos de transfusión, esplenomegalia sintomática, leucocitosis con una alta proporción de células pilosas (mayor de 20,000 /dl), linfadenopatía voluminosa o dolorosa, vasculitis o involucramiento óseo ⁽¹⁴⁾.

ESPLENECTOMIA

Fue el primer tratamiento útil para esta neoplasia. El primer reporte data de 1958 y fue el tratamiento estándar hasta la mitad de los 80's. Se realizaba principalmente cuando existían citopenias y producía una rápida reconstitución hematológica. En una gran serie de 26 pacientes, 42% tuvo una respuesta completa y 58% una respuesta parcial; aparentemente no existe relación entre el tamaño del bazo con la respuesta, y su efecto habitualmente es transitorio en promedio de 8.5 meses ⁽¹⁵⁾. Los criterios actuales para realizar la esplenectomía son: 1) falta de respuesta al tratamiento farmacológico que curse con sangrados por trombocitopenia o infecciones recurrentes, 2) ruptura esplénica, y 3) esplenomegalia masiva sintomática.

QUIMIOTERAPIA, TRATAMIENTO HORMONAL Y RADIOTERAPIA

Antes de la aparición de los medicamentos actuales, el tratamiento farmacológico más utilizado fue el clorambucil; se daba principalmente en caso de falla a la esplenectomía. La dosis proporcionada era tan baja como 2-4 mg oral cada día por un lapso de 6 a 9 meses. La respuesta hematológica casi siempre fue parcial y la cifra de neutrófilos absolutos rara

vez mejoraba. Dosis mayores de clorambucil o el dar quimioterapia agresiva con altas dosis de ciclofosfamida, citarabina o metotrexato condujo solo a mielosupresión más intensa y prolongada, en tanto que respuesta hematológica nunca fue mayor al clorambucil solo.

Existe en la literatura reportes aislados del uso de oximetolona y litio, pero estas drogas ya no se utilizan en la actualidad. La radioterapia a bajas dosis (1000 a 3000 cgy) reporta utilidad para tratar enfermedad voluminosa y dolorosa; y excepcionalmente se han tratado con éxito lesiones líticas del fémur proximal⁽¹⁶⁾.

INTERFERON

El primer reporte de la utilidad del IFN α fue en 1984 cuando Quesada y cols utilizaron dosis de 3 millones de unidades al día en 7 pacientes con leucemia de células pilosas, de los cuales 5 ya estaban esplenectomizados. Tres de ellos tuvieron respuesta completa y los otros 4 respuesta parcial; y la duración de la misma fue de 6 a 10 meses⁽¹⁷⁾. Luego de este reporte se sucedieron muchos más, gracias a una mayor disponibilidad de la molécula de IFN α 2b recombinante. De estos estudios se estableció que en general la respuesta era entre 80 y 90%, que la respuesta completa era entre 5 y 9%, la respuesta parcial del orden del 70% y una respuesta menor se observaba en aproximadamente 5 a 15% de los casos. Se estableció que la dosis adecuada era 3 MU tres veces por semana, puesto que algunos estudios donde se utilizó dosis bajas (0.2 UM) solo alcanzaron una respuesta global del 54%. El tiempo de aplicación del interferón se estableció que era de 12 meses, pues cuando se comparó con periodos de 18 ó 24 meses los resultados no fueron mejores y se

discute la utilidad del mantenimiento aunque en términos generales la mayoría de los estudios apoya su uso para evitar recaídas tempranas ⁽¹⁶⁾. En un estudio reciente de 64 pacientes se indicó el IFN $\alpha 2b$, 3 MU tres veces por semana por 12 meses como tratamiento de primera línea, se observó una respuesta global del 91%, una respuesta completa del 13% y respuesta parcial del 78%. Algunos de ellos recibieron además mantenimiento con interferón en dosis de 3 MU 1 ó 2 veces por semana y en una proyección de supervivencia a 10 años esta era del 100% contra 80% (p 0.01) del grupo que recibió el mantenimiento ⁽¹⁸⁾ En México hace pocos años se describió la experiencia del Hospital Universitario de Monterrey en 9 casos utilizando 3 MU tres veces por semana y mantenimiento con dosis similar cada 10 meses o antes en caso de reactivación de la enfermedad y mantenían con éxito un seguimiento promedio de 62 meses ⁽¹⁹⁾

De todo lo anterior se puede concluir que IFN es un tratamiento efectivo a largo plazo, y que aunque no produce cura, se disputa un lugar como tratamiento de primera línea de la leucemia de células pilosas.

ANÁLOGOS DE NUCLEOSIDOS

Son 3 principales deoxicoformicina, 2'-clorodeoxiadenodina y la fludarabina; estos son los medicamentos más activos hasta ahora desarrollados. El primero en utilizarse fue la deoxicoformicina en 1986 y existen múltiples estudios que confirman su efectividad. La dosis es variable pero en promedio se acepta 5 mg/m² cada semana por 3 a 6 meses. La respuesta completa varía desde un 33 hasta 80% con un promedio de 57%, la respuesta parcial es de 20 a 40% y no respuesta hasta en 3-7% (16). A largo plazo recaídas se puede observar en 30 a 50% con una media de 30 meses ⁽²⁰⁾, la supervivencia global a largo plazo es de 90% a 5 años y 81% a 10 años y el principal factor pronóstico es la edad. mayor ó menor de 55 años ⁽²¹⁾ En contraparte, la 2'-clorodeoxiadenosina produce tasas más altas de respuesta completa (70 a 80%) y requiere un menor número de ciclos para ello (en promedio uno). Dosis es de 0.1 mg/kg por día en infusión por 7 días y 0.12 mg/kg en infusión de 2 horas cada 24 hrs. por 5 días producen resultados similares. En un estudio de 97 casos la respuesta global obtenida fue de 95%, con RC de 77% y RP de 18% ⁽²²⁾. La Fludarabina es un medicamento poco activo contra las células pilosas y por ello no se

utiliza en esta neoplasia. Las principales complicaciones de estos fármacos son: 1) toxicidad hematológica, la fiebre por neutropenia prolongada se observa en 40 a 60% de los casos y se puede complicar con sepsis por infecciones oportunistas. En ocasiones es necesario recurrir a apoyo con neupogen, pero esto no debe ser rutinario ⁽²³⁾. 2) Otra complicación que se ve con preocupación es la incidencia de segundas neoplasias. Se presentan en 20 a 30% de los casos (el doble de la esperada) y las más frecuentes son tumores sólidos y neoplasias de piel. Finalmente, otra cuestión que se revisa en la actualidad es la relacionada con la enfermedad residual; esta se detecta en 13 a 50% de los casos por métodos de histoquímica o utilizando anticuerpos monoclonales ⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾ y también por PCR se detectan nuevos rearrreglos clónales ⁽²⁶⁾. En la actualidad se analiza si aun alcanzado la remisión completa hematológica con un ciclo, es necesario dar otros adicionales.

NUEVAS OPCIONES TERAPEUTICAS

Nuevas opciones terapéuticas se han publicado de manera reciente, estas son ensayadas sobre todo en pacientes que son refractarios a los manejos habituales. Se reporta el uso de anticuerpos monoclonales contra el factor de necrosis tumoral con resultados muy modestos logrando solo reducción de la esplenomegalia en 1 de 2 casos ⁽²⁷⁾. Resultados más alentadores, incluso espectaculares son publicados con anticuerpos monoclonales dirigidos contra los antígenos CD25 y CD22 que por separado lograron una reducción de la actividad tumoral mayor del 98% y una respuesta completa hematológica en 11 de 16 pacientes (75%). Incluso 9 de estos 11 pacientes tuvieron enfermedad residual negativa con un seguimiento de 16 meses ⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾. Obviamente es necesario nuevos estudios para confirmar estos resultados y un seguimiento mayor

JUSTIFICACIÓN

La leucemia de células pilosas es una neoplasia extremadamente rara. Se presenta un caso en aproximadamente 300 000 habitantes y a nuestro servicio llegan aproximadamente 1 ó 2 casos anuales.

Su presentación puede ser crónica e insidiosa y si el clínico no tiene la suspicacia clínica el diagnóstico puede ser difícil de establecer y ser erróneamente manejado. Esto produce un detrimento de la calidad de vida y la sobrevida del paciente. Sin un tratamiento específico la mayoría de los pacientes fallecen en los primeros dos años y a los 5 años la sobrevida global es menor de 35%.

En el contexto de los tratamientos modernos, tanto el Interferón $\alpha 2b$ como los análogos de nucleósidos logran otorgar a los pacientes buen control de la enfermedad, buena calidad de vida y sobrevida prolongada. Es controversial si uno de los tratamientos es mejor que el otro y aun cuando los segundos son de aparición más reciente y sus resultados en términos de respuesta completa son mayores; aun no existe información que avale una sobrevida mayor.

Queremos en el presente trabajo conocer y difundir la experiencia de nuestro servicio en el manejo de la leucemia de células pilosas con el Interferón $\alpha 2b$; y con ello sentar una base para un mejor y más racional manejo de este grupo tan especial de enfermos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Cual es la respuesta de los pacientes con leucemia de células pilosas al tratamiento con Interferón $\alpha 2b$.

JUSTIFICACIÓN

La leucemia de células pilosas es una neoplasia extremadamente rara. Se presenta un caso en aproximadamente 300 000 habitantes y a nuestro servicio llegan aproximadamente 1 ó 2 casos anuales.

Su presentación puede ser crónica e insidiosa y si el clínico no tiene la suspicacia clínica el diagnóstico puede ser difícil de establecer y ser erróneamente manejado. Esto produce un detrimento de la calidad de vida y la sobrevida del paciente. Sin un tratamiento específico la mayoría de los pacientes fallecen en los primeros dos años y a los 5 años la sobrevida global es menor de 35%.

En el contexto de los tratamientos modernos, tanto el Interferón $\alpha 2b$ como los análogos de nucleósidos logran otorgar a los pacientes buen control de la enfermedad, buena calidad de vida y sobrevida prolongada. Es controversial si uno de los tratamientos es mejor que el otro y aun cuando los segundos son de aparición más reciente y sus resultados en términos de respuesta completa son mayores; aun no existe información que avale una sobrevida mayor.

Queremos en el presente trabajo conocer y difundir la experiencia de nuestro servicio en el manejo de la leucemia de células pilosas con el Interferón $\alpha 2b$; y con ello sentar una base para un mejor y más racional manejo de este grupo tan especial de enfermos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Cual es la respuesta de los pacientes con leucemia de células pilosas al tratamiento con Interferón $\alpha 2b$.

OBJETIVO

Evaluar la respuesta al interferón $\alpha 2b$ en el tratamiento de pacientes con leucemia de células pilosas.

MATERIAL, PACIENTES Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Serie de casos

UNIVERSO DE TRABAJO

Se estudiarán pacientes del servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI que se tengan captados hasta el mes de Diciembre del año 2001, con el diagnóstico confirmado de Leucemia de células Pilosas y que se hayan manejado con Interferón $\alpha 2b$.

SELECCION DE LA MUESTRA

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Todos los pacientes con diagnóstico confirmado de leucemia de células pilosas que se tengan captados hasta el mes de diciembre del año 2001

OBJETIVO

Evaluar la respuesta al interferón $\alpha 2b$ en el tratamiento de pacientes con leucemia de células pilosas.

MATERIAL, PACIENTES Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Serie de casos

UNIVERSO DE TRABAJO

Se estudiarán pacientes del servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI que se tengan captados hasta el mes de Diciembre del año 2001, con el diagnóstico confirmado de Leucemia de células Pilosas y que se hayan manejado con Interferón $\alpha 2b$.

SELECCION DE LA MUESTRA

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Todos los pacientes con diagnóstico confirmado de leucemia de células pilosas que se tengan captados hasta el mes de diciembre del año 2001

CRITERIOS DE SELECCION

I. Criterios de inclusión

Pacientes con diagnostico establecido de leucemia de células pilosas
Que hayan recibido tratamiento con Interferón $\alpha 2b$

II. Criterios de exclusión

Pacientes cuyo diagnostico de leucemia de células pilosas no este confirmado
Pacientes que aun con el diagnostico confirmado no hayan recibido Interferón $\alpha 2b$.

III. Criterios de no inclusión

Pacientes con intolerancia al Interferón $\alpha 2b$.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

INDEPENDIENTE

Leucemia de células pilosas

DEPENDIENTE

Respuesta al tratamiento con Interferón $\alpha 2b$

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

LEUCEMIA DE CELULAS PILOSAS: Neoplasia linfoproliferativa maligna de evolución crónica y que se manifiesta clínicamente por la presencia de típicas células pilosas en la sangre periférica y la medula ósea, pancitopenia y grados variables de hepato y esplenomegalia. El diagnóstico se confirma con histoquímica por la positividad de la prueba de fosfatasa ácida resistente a tartrato (FART) o bien con el anticuerpo monoclonal DBA 44 si resulta positivo. Puede también ser confirmado por citometría de flujo con la demostración del panel pan-B positivo (CD19, CD20, CD22) y los antígenos específicos de esta neoplasia como son el CD25, CD11 y el CD103.

TRATAMIENTO: Se incluirán aquellos casos que se hayan manejado con IFN α 2b. La dosis inicial suele ser de 4.5 millones subcutánea 3 veces por semana y ajustes posteriores se realizan de acuerdo a la respuesta hematológica.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO

RESPUESTA COMPLETA: Se definió por la normalización de la biometría hemática con Hb mayor de 12, leucocitos mayores de 3000 con neutrófilos absolutos mayores de 1500 y plaquetas mayores de 100 000. También ausencia de células pilosas en sangre periférica y medula ósea, así como la ausencia de síntomas y enfermedad medible.

RESPUESTA PARCIAL: Requiere la normalización de la biometría hemática con una disminución de más del 50% de la cantidad de células pilosas tanto en la sangre periférica como en la medula ósea; así como también del bazo.

ENFERMEDAD ESTABLE: Se define porque la modificación de los parámetros son insuficientes para definir una respuesta parcial o enfermedad progresiva

ENFERMEDAD PROGRESIVA O RECAIDA: Esta se caracteriza por un incremento de más del 25% de las células pilosas en la sangre periférica ó la médula ósea, ó un decremento de la Hb, leucocitos y plaquetas, asociado a necesidad de mayor dosis de tratamiento

Las respuestas deben mantenerse estables por lo menos 4 semanas para así definirse.

PROCEDIMIENTOS

Los datos serán obtenidos de los expedientes clínicos. En el se verificara si los resultados confirman el diagnóstico de la leucemia de células pilosas, el uso, las dosis y tiempo del Interferón $\alpha 2b$ y la respuesta obtenida de acuerdo a los criterios previamente consignados. La información se recabara en una hoja especial de recolección de datos (ANEXO 1) para su análisis posterior.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados obtenidos se agruparan en porcentajes y la interpretación de los mismos serán expresados en barras y tablas; y también se estimaran los porcentajes de respuestas

ANEXO 1: INTERFERON $\alpha 2b$ EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA DE CELULAS PILOSAS
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre _____ Afilación _____
 Edad _____ Sexo _____ Fecha del diagnóstico _____
 Diagnóstico por () FART () DBA 44 () Vimentina () CD25, CD11, CD103

Manifestaciones clínicas:

Síntomas	Exploración Física	Diagnóstico	Actual
Adinamia	Fiebre		
Astenia	Palidez		
Hiporexia	Sangrados (sitio)		
Fatiga	Adenopatías (sitio)		
Nausea	Hepatomegalia (cm)		
Vómitos	Esplenomegalia (cm)		
Malestar abdominal	Otros (cuales)		
Sangrados (sitio)			
Fiebre			
Perdida de peso			
Diaforesis			
Infecciones (tipo)			
Fenómenos autoinmunes (tipo)			
Otros (cuales)			

Laboratorio	diagnostico	Actual
Hemoglobina		
Leucocitos		
Plaquetas		
Linfocitos		
Monocitos		
Basofilos		
Eosinofilos		
TGO		
TGP		
DHL		
Bilirrubinas		
Fosfatasa alcalina		
GGT		
Inmunoglobulinas		
TP / TTP		
Otros		

Aspirado de Medula Ósea _____
 Biopsia de hueso _____
 Cariotipo _____ Otros _____

Tratamiento
 Interferon (dosis, tiempo) _____
 Otros _____



CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	OCT.	NOV.	DIC.	ENE.	FEB.	MAR.
BIBLIOGRAFIA	XXXXXXX					
ELABORACION DE PROTOCOLO			XXXXXXX			
RECOLECCION DE DATOS				XXX		
PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE INFORMACIÓN					XXXX	
ESCRITURA Y ENTREGA TESIS						XXXX

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

RESULTADOS

Se estudiaron 6 pacientes de los cuales 4 fueron hombres y 2 mujeres; la edad promedio fue de 52 años con un rango entre los 40 y 74 años. (GRAFICA 1 y 2) El tiempo de evolución de la enfermedad antes buscar atención medica y ser referidos a un hematólogo fue en promedio de 4 2 meses, pero este periodo vario entre 2 y 6 meses. En la evaluación clínica inicial los pacientes expresaban una constelación de signos y síntomas que se integran dentro de los síndromes anémico, hemorragiparo, infiltrativo e infeccioso En todos los casos se encontraron referidos los síntomas de adinamia y astenia (100%), siguieron en frecuencia disnea, fatiga, perdida de peso y fiebre (67%). Menos frecuente fue la diaforesis, el dolor abdominal y sangrados. Tres casos (50%) llegaron al servicio con infección; un paciente con absceso periodontal, otro con infección respiratoria alta y un caso con neumonía. Los sangrados que mas frecuente se encontraron fueron la púrpura en piel, epistaxis y gingivorragia; los 2 casos femeninos presentaron sangrado transvaginal que curiosamente se asocio a miomatosis uterina. En la exploración física el dato mas característico fue la esplenomegalia (100%), y le siguieron la palidez, hepatomegalia (67%) y adenopatías (50%). (TABLA 1)

Dos pacientes presentaron lesiones cutáneas; el primero (paciente 1) una dermatosis diseminada consistente de pápulas y eritema, el segundo, eritema anular y seborrea del cuero cabelludo (paciente 3) Ambos fueron estudiados con el apoyo de los servicios de Dermatología y Alergia concluyéndose como fenómenos de autoinmunidad por medicamentos Las biopsias de las lesiones se reportaron con infiltrado linfocitario y en uno de ellos (paciente 1), pruebas de degranulación de basófilos fueron positivas para el paracetamol, fluconazol, neupogen, eritropoyetina e interferón

En los resultados de laboratorio, se encontró en todos los casos anemia y trombocitopenia (100%); la leucopenia se encontró en 5 casos (83%) La anemia fue usualmente normocitica normocrómica y solo en un caso se encontró macrocitosis (paciente 2) La anisocitosis y poiquocitosis fueron frecuentemente referidas, y en 2 casos se mencionan eritroblastos y esquistositos. La prueba de coombs fue negativa en todos los casos. En dos casos (pacientes 1 y 2) se realizo determinación de hemáticos (ácido fólico, ferritina y B12) y en ambos fueron normales.

La trombocitopenia se presento en el 100% de nuestros pacientes, el rango fue de 10,000 a 96,000 mm³ y no se relaciono con los hallazgos de la medula ósea. En cuatro de seis casos se reportan en la medula ósea ó en la biopsia de hueso

megacariocitos y micromegacariocitos en numero normal o incluso incrementados hasta 4 a 8 por campo

La cuenta de leucocitos se encontró disminuida en 5 de los casos (83%), la cifra promedio fue de 2636 (rango 1300-4900 mm³). La neutropenia se identifico en 67%, linfopenia en 33% y monocitosis en 16%. Células pilosas fueron vistas en 67% de los casos (TABLA 2)

Otros estudios de laboratorio realizados incluyeron pruebas de función hepática, DHL, tiempos de coagulación e inmunoglobulinas. La DHL estaba elevada al diagnostico en un casos (paciente 2) y posteriormente se normalizo. Elevación transitoria de transaminasas se observo en el seguimiento de 2 casos (paciente 1 y 5) y la misma observación se encontró en las bilirrubinas (paciente 2, 3 y 4) Se aprecio elevación de inmunoglobulinas a expensas de IgA e IgG en 2 casos (pacientes 2 y 4) El resto de los parámetros de laboratorio fueron normales

La médula ósea fue reportada "seca" ò sin unidades en 5 de los 6 pacientes (83%), fueron frecuentes cambios displasícos, megaloblasticos y en 4 de los casos se informa infiltrado linfocitario con células linfoides y prolongaciones citoplasmáticas. La biopsia de hueso fue hiper celular en 4 casos e hipocelular en los otros 2 Se reporta una biopsia con fibrosis reticulínica grado III. (TABLA 3)

La confirmación diagnostica se realizo con prueba de FART en 5 casos y el resultados fue positivo en todos ellos. En dos casos se realizo DBA.44 con resultado también positivo. Solo un paciente realizo estudio de cariotipo (paciente 1) y el resultado fue normal

Todos los pacientes se hospitalizaron al principio por las citopenias para protocolo de estudio y manejo de soporte. El 67% de ellos requirió transfusión de paquete globular y/o de plaquetas, 33% hematínicos incluyendo hierro dextran y 50% antibióticos por infección. El 50% empezó a utilizar Eritropoyetina por la anemia, y 67% se apoyo con FEC-G por neutropenia grave e infección. (GRAFICA 3)

En relación al tratamiento con IFN α 2b este se inicio desde el momento que se tuvo certeza del diagnostico La dosis de inicio fue de 4 5 millones 3 veces por semana y se vieron ajustes en cada caso de acuerdo a la respuesta obtenida ó por efecto de toxicidad El promedio de nuestros pacientes fue de 9.3 meses a esta dosis (rango 1-29 meses), y luego la mayoría continuo con 2 aplicaciones por semana. Un caso descontinúo este fármaco luego de 6 meses por intolerancia y dermatosis (paciente 1) y otro mas (paciente 2) aplica dosis de 1 por semana también por intolerancia A un caso se le realizo esplenectomia al diagnostico. (paciente 3)

En cuanto al respuesta obtenida de acuerdo a los criterios señalados podemos

decir que se obtuvo una respuesta completa en 3 casos (pacientes 3, 5 y 6), respuesta parcial en un caso (paciente 6) y enfermedad estable en los 2 casos restantes (pacientes 1 y 2). (TABLA 4)

La respuesta se observó luego de por lo menos 6 a 12 meses de tratamiento y después de este tiempo, esta misma respuesta se mantuvo. En los casos que mejor respondieron la cifra de hemoglobina y plaquetas retornaron a niveles normales; en tanto que, la cuanta de leucocitos solo retornó a valores normales en 2 casos y en el resto osciló entre 2000 a 3000 mm³. (GRAFICAS 4, 5 y 6)

El seguimiento actual en promedio de nuestros pacientes es de 50 meses (rango 27 a 108) y todos ellos se mantienen vivos hasta la actualidad.

Finalmente cabe añadir que 2 casos (paciente 1 y 4) salieron de este protocolo al recibir tratamiento con 2-Clorodeoxiadenosina (2-CDA). El primero se clasificaba como enfermedad estable y el segundo como respuesta parcial. Ellos recibieron el 2-CDA hace 6 y 13 meses respectivamente; la dosis fue de 0.1 mg/kg/día en infusión de 24 hrs por 7 días y actualmente ambos están vivos y en remisión completa hematológica

COMENTARIO Y CONCLUSIONES

Semejante a la literatura, leucemia de células pilosas es una entidad poco frecuente; en nuestro estudio, indagando los 10 últimos años solo identificamos 6 pacientes lo que da un promedio de menos de un caso por año.

Clínicamente estos pacientes no muestran datos específicos; sí acaso lo más característico es en la exploración física la presencia de esplenomegalia, y en los exámenes de laboratorio pancitopenia. Además de los síntomas generales que fue lo más frecuente, nos llamo la atención la presencia de cuadros infecciosos de repetición y sangrados que se presentaron en la mitad de los casos, y también una dermatosis de tipo reaccional a fármacos que es un fenómeno de autoinmunidad poco referido y se presentó en 2 de los 6 pacientes aquí estudiados

En los exámenes de laboratorio, los cambios más útiles los reporto la biometría hemática en relación con la pancitopenia; estudios como pruebas de función hepática, renal, pruebas inmunológicas, inmunoglobulinas, etc. en muy pocas ocasiones se alteran y si existen cambios, estos no son constantes y por tanto su valor es incierto. El examen de medula ósea es necesario para el estudio de las alteraciones hematológicas, aunque frecuentemente se reporta como “seca”, en la biopsia el cambio más constante es la hiper celularidad. No es frecuente que se reporte una significativa infiltración, y esto no correlaciona con la pancitopenia que se presenta en muchos casos.

El diagnóstico puede ser difícil en ocasiones y se debe realizar distinción con otras causas de pancitopenia y de la esplenomegalia; La integración de esta entidad puede facilitarse cuando en la sangre periférica o en la medula ósea se encuentran las características células pilosas. Se menciona en la literatura que ellas pueden estar presentes en la mitad de los pacientes y en nuestro estudio en 67% de los casos. El estudio de fosfatasa ácida resistente a tartrato, DBA 44 ó CD-103 ayudan a la confirmación del diagnóstico. El método ideal por su sensibilidad y especificidad es el anti-CD103 que se realiza por citometría de flujo, los otros dos métodos aunque son muy sensibles, tienen la desventaja en su especificidad, porque otros síndromes linfoproliferativos de extirpe B también puede dar resultados positivos.

En cuanto al tratamiento, a nuestros pacientes el IFN α 2b les a sido muy favorable. Todos ellos están vivos en un seguimiento promedio de 4 años y sorprendentemente con respuesta completa en la mitad de ellos. Uno de los

principales problemas que encontramos es la tolerancia; y en dos pacientes que fue necesario ajustarles dosis, la respuesta fue menor (enfermedad estable). En contra parte, los pacientes que mejor toleran el medicamento tuvieron mejor respuesta hematológica (respuesta parcial y respuesta completa).

De acuerdo con nuestros resultados y experiencia, creemos que el IFN α 2B es una buena opción terapéutica. Nosotros creemos que es un tratamiento de primera línea; aunque estamos concientes de resultados muy buenos con los análogos de nucleosidos y en especial con la 2-clorodeoxiadenosina. Nosotros mismos manejamos 2 pacientes con ella y ambos están en remisión completa hematológica.

La controversia de cual es el tratamiento de primera línea resulta por el hecho de que aunque la 2-clorodeoxiadenosina produce tasas de respuesta hematológica completa mayor, aun no existe un suficiente seguimiento en el tiempo para ver si ello traduce mayor sobrevida. En contraparte el IFN α 2B tiene grupos de seguimiento más amplios. La respuesta que produce en la mayoría de los casos es parcial, pero con sobrevida prolongada. Profundiza aun más esta controversia el reporte en los últimos años de persistencia de enfermedad residual en mas del 80% de los casos tratados con nucleótidos y esto rompe por ahora el mito de una potencial curación de los enfermos con esta modalidad de tratamiento.

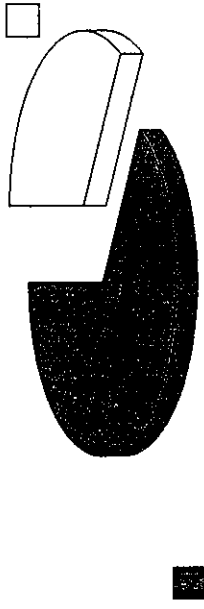
La esplenectomía en la actualidad es poco utilizada pues fue desplazada por otros tratamientos más efectivos. Nosotros tenemos un paciente que se sometió a ella y a mantenido respuesta completa a largo plazo. Por ello creemos que es una opción para aquellos casos que no responden a los tratamientos de primera línea ó para cuando no se cuenta con ellos.

En conclusión, a pesar de existir tratamientos nuevos y más novedosos, el IFN α 2B es una piedra angular en el tratamiento de pacientes con leucemia de células pilosas. Por ahora nuestra consideración para situaciones como las de nuestro hospital donde no se cuenta de manera regular con nucleótidos, es que el IFN α 2B puede ser utilizado como primera línea de tratamiento y para aquellos pacientes con mala respuesta por cualquier motivo, los nucleosidos siempre serán una opción para ellos. La esplenectomía es una opción a tener también siempre presente.

GRAFICA No 1

DISTRIBUCION POR SEXO

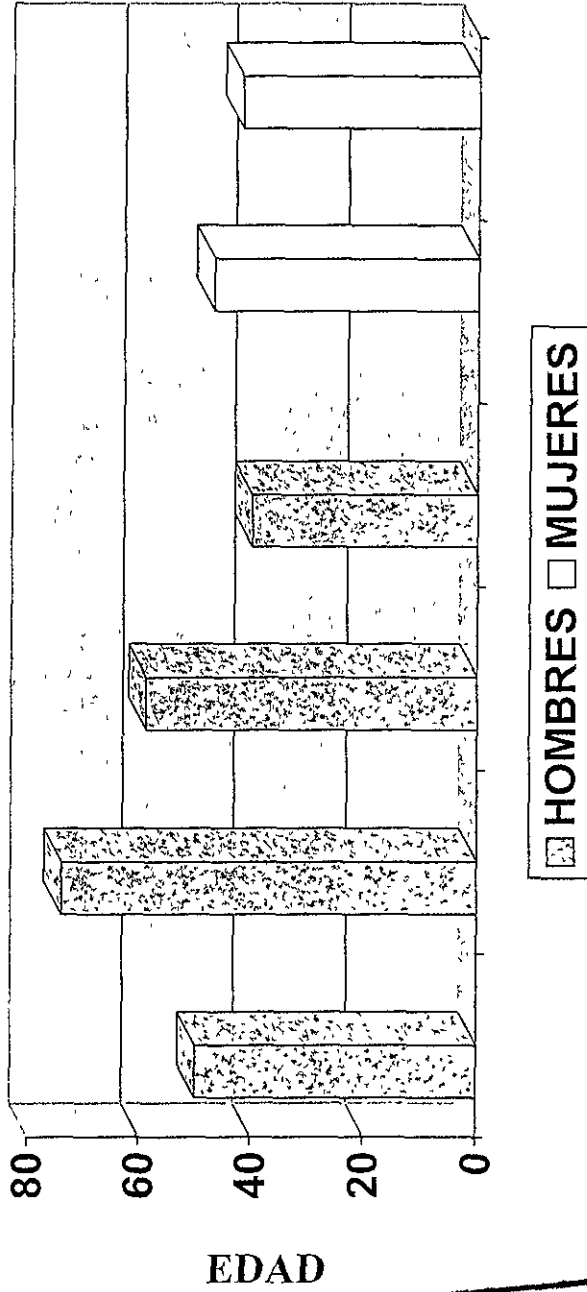
TESIS CON
FALLA LE ORIGEN



□ MUJERES ■ HOMBRES

FUENTE: Expedientes clinicos, Servicio de Hematologia H. E. CMN Siglo XXI

GRAFICA N° 2
EDAD Y SEXO



FUENTE: Expedientes clínicos, Servicio de Hematología, H.E C.M.N. Siglo XXI

**TESIS CON
DATA DE ORIGEN**

TABLA 1
SIGNOS Y SINTOMAS

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Total %
Adinamia	Si	Si	Si	Si	Si	Si	100
Astenia	Si	Si	Si	Si	Si	Si	100
Fatiga	-	Si	Si	Si	Si	-	67%
Disnea	-	Si	Si	Si	Si	-	67%
Fiebre	Si	Si	-	Si	Si	-	67%
Pérdida de peso	5 Kg	6 kg	4 kg	-	3 Kg	-	67%
Dolor abdominal	-	Si	Si	Si	-	-	50%
Infecciones	Neumonía	-	-	IVRA	Gingival	-	50%
Sangrados	-	-	-	Gingival	Uterino	Uterino	50%
Palpitaciones	-	-	-	Si	Si	-	33%
Diáforesis	-	Si	-	-	-	Si	33%
Autoinmunes	Dermatosis	-	Dermatosis	-	-	-	33%
Palidez	Si	Si	Si	-	Si	-	67%
adenopatías	Retropéitoneo	-	-	Retropéitoneo	Cervical	-	50%
Hepatomegalia	Si	Si	-	Si	-	-	67%
Esplenomegalia	15 cm	20 cm	25 cm	25 cm	16 cm	17 cm	100%
púrpura	Si	-	-	-	si	-	33%

FUENTE: Expedientes clínicos, Servicio de Hematología H.E. C.M.N. Siglo XXI

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

TABLA 2
HALLAZGOS DE LABORATORIO

PACIENTE	HB g/dl	VCM	LEUCOS X 10 ⁹	PTL mm ³	NT X 10 ⁹	LNPOS X 10 ⁹	MONOS X 10 ⁹	EO X 10 ⁹	BAS X 10 ⁹	COOMBS DIRECTO	CEL PILOSAS
1	8.8	92	1880	51,000	288	1316	169	-	-	Neg	Si
2	7.1	106	1300	39,000	754	403	91	39	13	Neg	No
3	10	96	24400	10,000	5368	17812	-	-	-	Neg	Si
4	6.8	94	1700	22,000	300	1400	-	-	-	Neg	No
5	4	83	4900	25,000	3528	1372	-	-	49	Neg	Si
6	11.8	89	3400	96,000	646	850	1836	34	34	Neg.	Si

FALLA DE ORIGEN

FUENTE: Expedientes Clínicos, Servicio de Hematología, H.E C.M.N. Siglo XXI

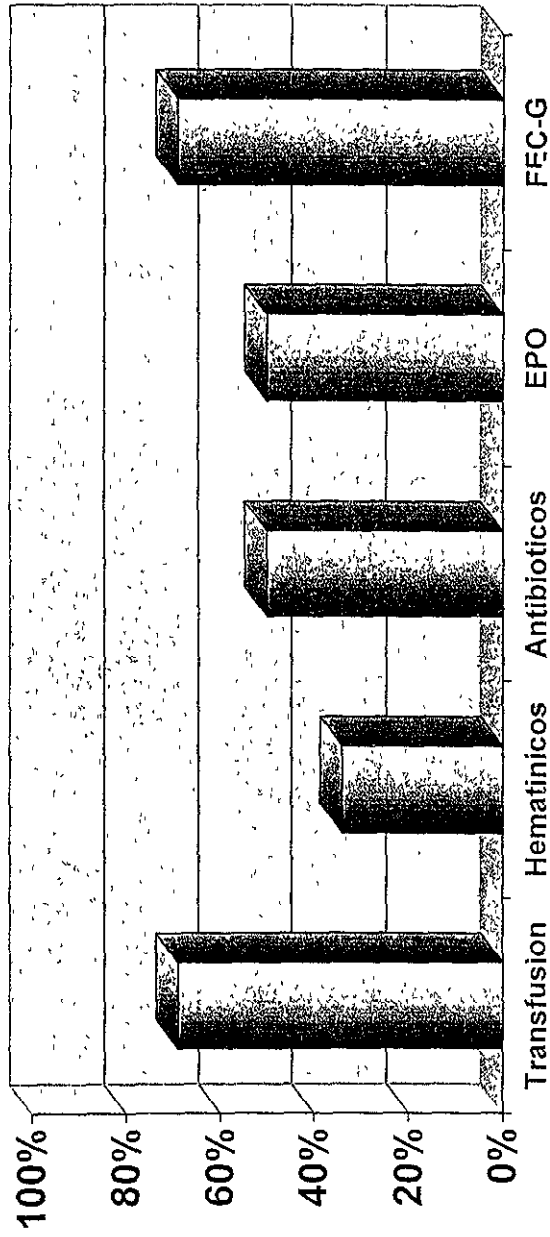
TABLA 3
HALLAZGOS CLINICOS Y PATOLOGICOS

CAMBIO	PACIENTES	%
Anemia	6	100%
Trombocitopenia	6	100%
leucopenia	5	83%
neutropenia	4	67%
Medula ósea seca	5	83%
Biopsia hiper celular	4	67%
Biopsia Fibrosis	1	16%
Células plúosas	4	67%

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

FUENTE. Expedientes Clínicos, Servicio de Hematología, H.E. C.M.N. Siglo XXI

GRAFICA No 3
MANEJO INICIAL DE PACIENTES
CON LCP



FUENTE: Expedientes clínicos, Servicio de Hematología, H.E. C.M.N Siglo XXI

EPISIS CON
 ... DE ORIGEN

**TABLA 4
RESULTADOS**

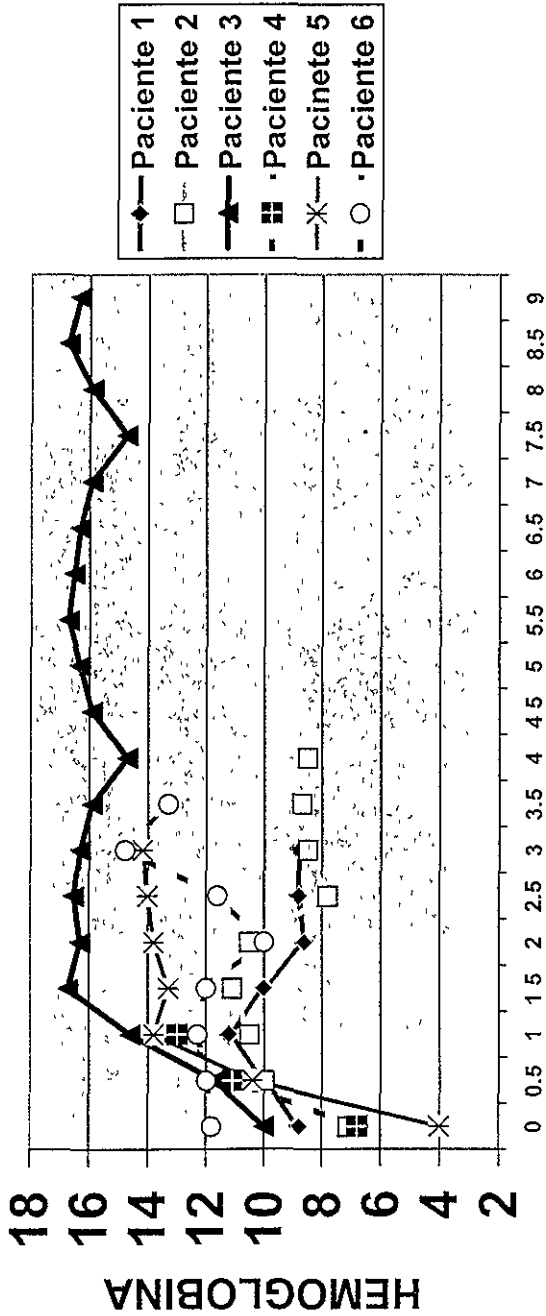
RESULTADO	No. CASOS	RESPUESTA %
RESPUESTA COMPLETA	3	50 0 %
RESPUESTA PARCIAL	1	16 6 %
ENFERMEDAD ESTABLE	2	33 3 %
ENFERMEDAD PROGRESIVA	0	0

FUENTE: Expedientes Clínicos, Servicio de Hematología, H E C.M.N.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA No. 4

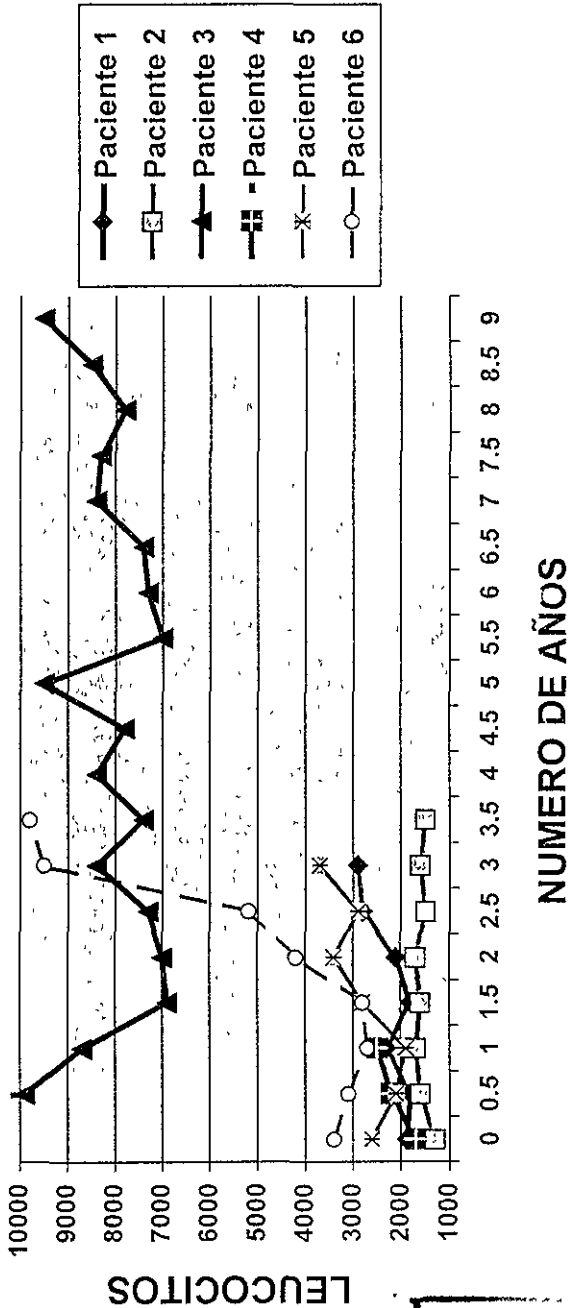
EFFECTO DEL TRATAMIENTO EN LA CIFRA DE HEMOGLOBINA



TRISOMIA
FALLA DE ORIGEN

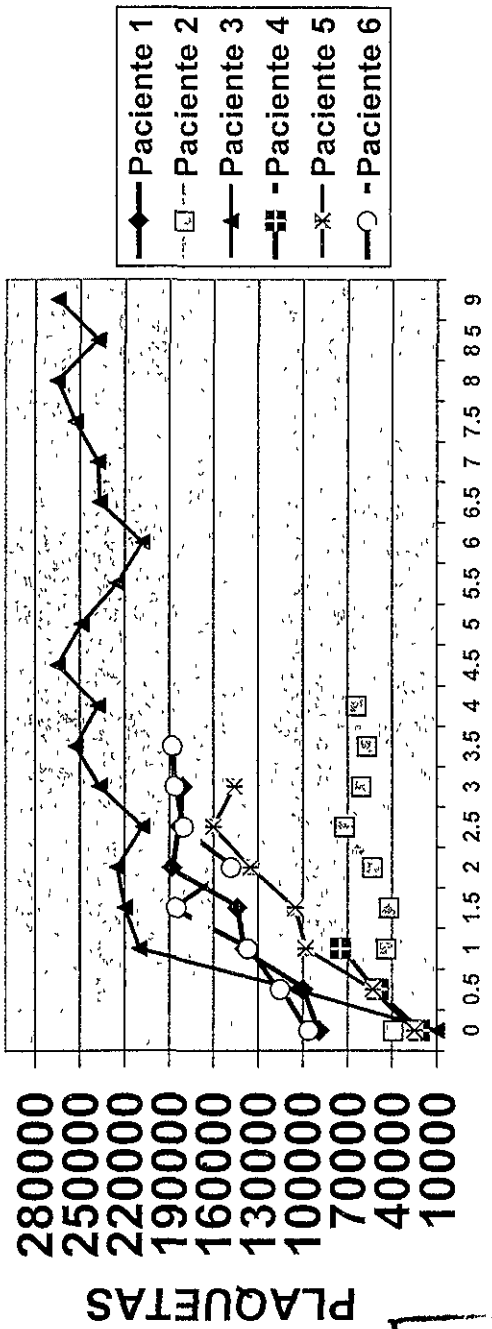
GRAFICA No. 5

EFFECTO DEL TRATAMIENTO Y LA CIFRA DE LEUCOCITOS



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

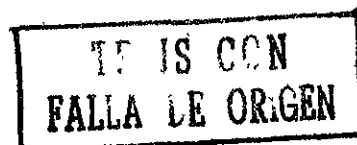
EFFECTO DEL TRATAMIENTO EN LA CIFRA DE PLAQUETAS



TEXAS COM
FALLA DE CRISOL

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Lee R, Foerster J, Lukens J. **Wintrobe's. Clinical Hematology** 10 Ed 1999 pp 2428-2446
- 2.-Beutler E, et al. **Williams-Hematology** 6ª. Ed. 2001. pp. 1195-1202
- 3.-Keehneth CA, Boyd DC, Fisher L. Hair Cell Leukemia: A Tumor of Pre-Plasma Cell. *Blood* 1985;65(3): 620-629
- 4.-Usha L, Bradlow B, Stock W. **CD5+ Immunophenotype in the Bone Marrow but Not in the Peripheral Blood in a Patient with Hair Cell Leukemia.** *Acta Hematologica* 2000;103:210-213
- 5.-Schwarzmejer JD, Gasche CG, Hilgarth MF **Myelosupresion in HCL: Role of hair cell, T cell and haematopoietic growth factor** *Eur J Haematol* 1994;52 257-262.
- 6.-Barak V, Nisman B, Polliack A **The tumor necrosis factor family and correlation with disease activity and response to treatment in hair cell leukemia.** *Eur J Haematol* 1999;62 71-75.
- 7.-Burthem J, Baker PK, Hunt JA **Hairy Cell Interactions with Extra cellular Matrix: Expression os Specific integrin and Their Role in the Cell's Response to Specific Adhesive Proteins** *Blood* 1994; 84(3):873-882
- 8.-Turner A, Kjeldsberg CR. **Hair Cell Leukemia: A Review.** *Medicine* 1978;57(6):477-498.
- 9.-Westbrook CA, Groopman JE, Golde DW. **Hair Cell Leukemia. Disease Patter and Prognosis.** *Cancer* 1984,54(3):500-506
- 10.-Al Saiti T, Caspar S, Brousset P. **Production of Anti-B Monoclonal Antibodies (DBB.42, DBA.44, DNA.7, and DND.53) Reactive on Paraffin-Embedded Tissues Qith a New B-Lymphoma Cell Line Graften Into Athymic Nude Mice** *Blood* 1989,74(7) 2476-2485.
- 11.-Hounieu H, Shashikant MC, Al Saiti T. **Hair Cell Leukemia. Diagnosis of Bone Marrow Involvement in Paraffin-Embedded Section With Monoclonal Antibody DBA.44.** *Am J Clin Pathol* 1992;98(1).26-33
- 12.-Robins BA, Ellison DJ, Spinosa CJ. **Diagnostic Application of Two-Color Cytometry in 161 cases of Hairy Cell Leukemia** *Blood* 1993,82(4)·1277-1287.
- 13.- Kayano H, Dier MJ, Zani VJ. **Aberrant rearrangements whitin the inmunoglobulin heavy chain locus in hair cell leukemia.** *Leukemia and Limphoma* 1994;14:41-47



- 14.-Saven A, Piro L. **Drug Therapy: Newer Purine Analogues For The Treatment Of Hair Cell Leukemia.** N Engl J Med 1994;330(10): 691-697.
- 15.-Mintz U, Golomb HM. **Splenectomy as initial therapy in twenty-six patient with leukemic reticuloendotheliosis (hair cell leukemia).** Cancer res 1979;39:2366
- 16.-Saven A, Piro L. **Treatment of Hair Cell Leukemia** Blood 1992, 79(5). 1111-1120.
- 17.-Quesada RJ, Reuben J, Manning JT. **Alpha Interferon for induction od remission in hair cell leukemia.** N Engl J Med 1984, 310(1)· 15-18.
- 18.-Demasio EE, Clavio M, Masoudi B. **Alpha – Interferon as induction and maintenance therapy in hair cell leukemia. a long – term follow – up análisis.** Eur J Heamatol 2000,64 47-52.
- 19.-Gómez D, Jaime J, Herrera J. **Interferón alfa intermitente en el tratamiento de la leucemia de células peludas.** Rev invest Clin 1998;50: 331-334.
- 20.-Kraut EH, Grever MR, Bouroncle BA. **Long-Term Follow-up Patient With Hair Leukemia After Treatment With 2'-Deoxicoformycin.** Blood 1994; 84(12)· 4061-4063
- 21.-Flinn IW, Kopecky KJ, Foucar K. **Long-term follow-up of remission duration, mortality, and second malignancies in hair cell leukemia patients treated with pentostatin.** Blood 2000; 96(9)· 2981-2986
- 22.-Robak T, Blasinska – Morawiec M, Blonski J. **2'-Chlorodeoxyadenosine (cladribine) in the treatment of hair cell leukemia and hair cell leukemia variant: 7 year experience in Poland.** Eur j Heamatol 1999; 62· 49-56.
- 23.-Saven A, Burain C, Adusumalli J. **Filgrastim for Cladribine-induced Neutropenic Fever in Patient With Hair Cell Leukemia.** Blood 1999; 93(8): 2471-2477.
- 24.-Ellison DJ, Sharpe RW, Robbins BA. **Immunomorphologic Analysis of Bone Marrow Biopsies After Treatment With 2'-Clorodeoxyadenosine For Hair Cell Leukemia.** Blood 1994; 84(12)· 4310-4315
- 25.-Wheaton S, Tallman MS, Hakimian D. **Minimal Residual Disease May Predict Bone Marrow Relapse in Patient With Hair Cell Leukemia Tratment With 2'-Chlorodeoxiadenosene.** Blood 1996, 87(4): 1556-1560.
- 26.-Schirmer M, Haun M, Grünewald K. **New Rearrangement Patter after Treatment of Hair Cell Luekemia with 2'-Chlorodeoxiadenosine** Acta Haematol 2000; 103: 109-111.
- 27.-Huang D, Reittle JE, Stephens S. **Effect of anti-TNF monoclonal antibody infusion in patient with hair cell leukemia.** Br J Hematol 1992; 81: 231-234.
- 28.-Kreitman RJ, Wilson HW, Robbins D. **Responses in Refractory Hair**

Cell Leukemia to a Recombinant Immunotoxin. Blood 1999; 94(10)· 3340-3348.

29.- Kreitman RJ, Wilson HW, Berberon K. Efficacy of the anti-CD22 recombinant immunotoxin BL22 in the chemotherapy-resistant hair cell leukemia. N Engl J Med 2001, 345(4) 241-247.