

Centrul de Hematologie si Transplant Medular Institutul Clinic Fundeni

PROTOCOL DE DIAGNOSTIC SI MONITORIZARE PENTRU HAIRY CELL LEUKEMIA – P – HTM-08

Definitie.

= Boala limfoproliferativa cronica caracterizata conform clasificarii WHO ca un neoplasm celular B matur (periferic).

- reprezinta ~2-3% din cazurile de leucemie; mai putin de 2000 de cazuri noi/an in America de Nord si Europa de Vest impreuna
- mai frecventa la barbati = M:F = 4:1 –5:1 (posibil legat de expunerea ocupationala mai mare a barbatilor la radiatii ionizante, benzen si alti solventi)
- varsta mediana la debut = 52-55 ani
- mai frecventa la populatia caucasiana, in special la barbatii evrei Ashkenazi; rara la asiatici si africani

Clasificare.

- Hairy cell leukemia - forma clasica
- Hairy cell leukemia – varianta (HCL-V) = 10-20% din cazuri
- Hairy cell leukemia – varianta japoneza

Cauze.

- etiologie necunoscuta
- in unele studii → risc crescut la fermieri si gradinari

Simptome.

- asimptomatici; descoperire intamplatoare cu ocazia unor investigatii de rutina
- simptomatologie, rezultatul citopeniei:
 - o infectii
 - o fatigabilitate
 - o sindrom hemoragic (echimoxe spontane, sangerari la traumatisme minore)
- simptomatologie legata de splenomegalie:
 - o senzatie de discomfort, plenitudine in hipocondrul stang
 - o satietate precoce
- manifestari atipice: afectare:
 - o cutanata

- viscerală
- osoasă
- pleurală
- meningeală

* există numeroase cazuri raportate de manifestări atipice ale HCL și coexistență cu alte malignități limfoide B

* 3 – 20% din pacienți prezintă gammatopie monoclonală/policlonală rezultatul unei discrazii plasmocitoide, limfom sau boli autoimune asociate (cel mai frecvent vasculită)

Diagnostic.

Principalele situsuri afectate în HCL: măduva osoasă, splină și mai puțin frecvent sângele periferic → evaluarea diagnostică necesită:

- hemoleucograma cu frotiu
 - examen măduva osoasă (aspirat/biopsie)
 - examene imagistice pentru evidențierea splenomegaliei când nu este palpabilă
-
- splenomegalie – 80-90%; mai puțin frecventă în varianta
 - adenopatie periferică neobisnuită, <5%
 - adenopatie abdominală la ex CT-relativ comună
 - celule hairy în sângele periferic (colorație Wright) ~85%
 - hemoleucograma cu FL:
 - pancitopenie – 30% -50% prezintă variate grade și combinații de citopenie
 - nr.Li N/crescut

Diagnosticul se pune:

Traditional:

- evaluare morfologică a măduvei osoase și sângelui periferic
- confirmare → colorații citochimice: fosfataza acidă tartrat-rezistentă (TRAP) = laborioasă; nu se poate efectua pe secțiunile de țesut inclus în parafină

Actual:

- splenomegalie
- citopenie
- morfologie
- colorații IHC
- citometrie în flux

morfologie:

- limfocite de talie mică-medie cu un nucleu oval sau incizat, cromatina laxă și nucleoli inconspicui; citoplasma este abundentă, cu prelungiri
- HCL-V: seamănă cu prolimfocitele, cu nucleu rotund sau oval, ocazional bilobat și citoplasma viloasă moderat bazofilă.

Imunofenotip:

- se utilizeaza mai multi markeri pentru diferentierea HCL de alte leucemii B; diagnosticul de laborator se face cel mai bine coroborand trasaturile morfologice cu expresia puternica a markerilor pan-B si a markerilor specifici HCL
- s-a propus un scor imunofenotipic pentru imbunatatirea acuratetii diagnosticului
- in pofida eforturilor, o proportie a cazurilor de HCL pot ramane nediate diagnosticate daca se utilizeaza numai imunofenotiparea
- pozitiv pentru CD19, CD20, CD22, CD11c, CD25, CD103, si FMC7 (CD103, CD22, si CD11c sunt puternic exprimate).

Coloratii IHC:

- CD20; CD25; DBA44
- Anexina A1 (ANXA1)(una din genele activate in HCL) → diferentiaza clar HCL, HCL-V si SLVL (100% sensibilitate si specificitate)
- se aplica usor pe sangele periferic ca si pe tesuturile incluse in parafina
- utila in monitorizarea MRD

Hairy cell leukemia-variant (HCL-V), are cateva caracteristici comune cu B-PLL, nu exprima CD25 (receptorul alfa pentru IL-2).

Diagnosticul diferential:

- HCL-V
- SLVL (limfomul splenic cu limfocite vilozitate)
- anumite tipuri de anemie :anemia aplastica
- SMD hipoplazic
- LLC atipica
- Leucemia B prolimfocitara
- Mielofibroza idiopatica

Tratament.

In pofida evolutiei indolente cei mai multi pacienti necesita tratament la un anumit moment. Nu exista indicatii specifice pentru initierea terapiei. In general, inceperea tratamentului este impusa de:

- adancirea citopeniei
- complicatii citopenice recurente
- afectare viscerală progresiva
- manifestari neobisnuite evidente cum ar fi adenopatie tumorală si boala autoimuna semnificativa

Splenectomia: rar utilizata actual si numai la pacientii care au contraindicatii sau sunt rezistenti la terapia standard; amelioreaza citopenia, elimina splenomegalia simptomatice, foarte rar produce remisiune completa; nu s-a demonstrat supravietuirea pe termen lung

Interferonul: utilizat cu mare eficacitate la inceputurile anilor 80 in special la pacientii ce nu au raspuns la splenectomie; doza uzuala: 3MU s.c /zi, zilnic pana la remisiune; ulterior cei ce au raspuns primesc tratament de intretinere de 18-24 luni cu 3MU de 3 ori pe saptamana. Utilizare clinica limitata de numarul mic de RC si de efectele adverse asociate intretinerii prelungite la responderi.

Mecanisme de actiune:

- legatura directa intre activitatea bolii si capacitatea constitutională de a produce interferon → deficiența producției endogene de interferon poate fi implicată în inducția și susținerea remisiunii la pacientii cu HCL; similar, recaderile pot fi parțial asociate cu incapacitatea de restaurare completă a producției endogene de interferon după tratament

Tratamentul de linia I. Analogi de purina.

a. Cladribina (2 –chlorodeoxyadenosina)

- 0.1 mg/kg pe zi PEV continua 7 zile sau, mai recent, 0.14 mg/kg in PEV de 2 ore 5 zile consecutive

b. Pentostatin (2 – deoxycoformycina).

- 4 mg/m² la 2 saptamani pana la obtinerea unui raspuns maxim

Tratamentul de linia aII-a. Anticorpilor monoclonali – Rituximab.

- pentru pacientii rezistenti la cladribina si pentostatin
- PEV saptamanal pentru 4 – 8 saptamani

Tratament suportiv:

- CE si MT la pacientii cu anemie sau trombocitopenie
- Factori de crestere granulocitari in leucopenii

Leucemia cu celule paroase-varianta (HCL-V), descrisa de obicei ca varianta prolimfocitara a HCL, reprezinta ~10% din cazurile de HCL. In timp ce HCL clasica afecteaza cu precadere sexul masculin, in HCL-V exista o distributie aproximativ egala intre sexe; mediana varstei la debut este >70 ani.

HCL-V difera de asemenea de forma clasica prin:

- leucocitoza fara monocitopenie
- celule cu un nucleol neobisnuit de mare raportat la dimensiunea celulei

- expresie scazuta/absenta a CD25 (Interleukin-2 [IL-2] receptor alpha chain) pe suprafata celulara
- cantitate < de fibronectina (produsa de celula hairy clasica); reticulina invariabil crescuta in HCL clasica nu se regaseste in HCL-V.
- evolutie mai agresiva ca forma clasica; tratament mai frecvent datorita remisiunilor ce tind sa fie mai scurte; tratament mai putin eficient: rezistenta la α -IFN si un raspuns partial sau lipsa de raspuns la analogii de nucleozide purinice (2 deoxycoformycin si 2 clorodeoxyadenosine)
- supravietuirea medie este de ~ 9 ani (mai redusa decat in forma clasica)