



Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Clínica Universitária de Medicina 2**

Director: Prof. Doutor Rui M.M. Victorino

Trabalho Final do Mestrado em Medicina:

**Lesões osteolíticas e osteocondensantes e  
hemólise por crioaglutininas IgM num  
doente com tricoleucémia**

Discente: Maria Inês da Fonseca Marques

Orientador: Dra. Ana Júlia Pedro

Hospital de Santa Maria

Ano lectivo 2015/2016



## Índice

Resumo .....	2
Abstract.....	2
Introdução.....	3
Caso Clínico .....	5
Discussão.....	7
Conclusão .....	13
Bibliografia.....	14

## Resumo

A tricoleucemia é uma doença linfoproliferativas de células B relativamente rara, de curso indolente, que corresponde a cerca de 2% das leucemias em adultos. A sua designação deriva das características das células com numerosas projecções citoplasmáticas que proliferam preferencialmente no sangue, medula óssea e baço, embora também possa atingir outros órgãos. Classicamente, os doentes apresentam esplenomegália, pancitopenia (geralmente com anemia normocítica normocrômica) e *dry tap* à tentativa de aspiração de medula óssea. Por vezes podem surgir lesões ósseas líticas ou blásticas no decurso da doença. No entanto, a dor óssea como manifestação inicial da doença é bastante rara.

Neste trabalho descreve-se o caso de um doente do sexo masculino com 84 anos, com quadro de agravamento progressivo de lombalgia que não cedia aos analgésicos, com vários meses de evolução. O doente apresentava esplenomegália e anemia. O estudo imagiológico revelou múltiplas lesões ósseas líticas e osteoescleróticas em várias localizações no esqueleto axial. Após duas tentativas de obtenção de mielograma sem sucesso, realizou biópsia guiada por TC de uma das lesões líticas que permitiu o diagnóstico de tricoleucemia. A propósito deste caso, discute-se a ocorrência de lesões ósseas e de anemia hemolítica auto-imune na tricoleucemia.

## Abstract

Hairy cell leukemia is a rare, indolent B cell lymphoproliferative disorder that accounts for approximately 2% of adult leukemias. It is named after the characteristic cells with numerous cytoplasmic projections, preferentially seen in peripheral blood, bone marrow and spleen, although they can proliferate on other organs. Typically patients exhibit splenomegaly, pancytopenia (usually with normocytic normochromic anemia) and a *dry tap* bone marrow aspiration. Lytic and blastic bone lesions may develop during the clinical course. However pain resulting from these bone lesions is very rarely an early symptom of the disease.

We report the case of a 84-year-old man with a several months history of increasing low back pain that wasn't relieved by analgesics. Splenomegaly and anemia were present. Imaging studies revealed multiple osteolytic lesions and bone sclerosis areas across the axial skeleton. After 2 dry taps, a CT-guided biopsy was carried out on one lytic lesion, which led to the diagnosis of hairy cell leukemia. In this case report we review the presence of bone lesions and autoimmune hemolytic anemia in hairy cell leukemia.

## Introdução

As primeiras descrições da tricoleucémia datam dos anos 20 do século passado, com a designação “leukemic reticuloendotheliosis”. O termo *hairy cell* foi usado pela primeira vez por Schreck e Donnelly em 1966, com base nas suas observações em microscopia de contraste de fase das peculiares projecções citoplasmáticas das células linfocitárias neoplásicas em circulação no sangue periférico.<sup>1</sup> No entanto, só em 1958 *Bouroncle et al* identificaram a tricoleucémia como uma entidade clínica distinta.<sup>2</sup>

A tricoleucémia tem geralmente um início insidioso e um curso indolente. As primeiras manifestações da doença surgem em média no início da sexta década de vida. Inicialmente tende a manifestar-se por quadro de astenia, desconforto no quadrante abdominal superior esquerdo, febre baixa ou manifestações de diátese hemorrágica. Alguns doentes podem ser completamente assintomáticos.<sup>2-4</sup>

No exame objectivo, a alteração mais frequente é a esplenomegália, presente em cerca de 96% dos casos; em 35% dos casos é a única alteração encontrada.<sup>5</sup> Esta pode fazer-se acompanhar de hepatomegália (58%) e, menos frequentemente, linfadenopatias (35%). Mais raramente podem ser encontradas lesões infiltrativas da pele (12%).<sup>2</sup>

Em termos analíticos é característico haver pancitopenia. Na maior série publicada até à data, 77% dos doentes apresentavam anemia, 79% neutropenia e 73% trombocitopenia.<sup>6</sup> A monocitopenia é também típica desta doença.<sup>7</sup>

A anemia é geralmente normocítica e normocrómica, secundária à esplenomegália e à infiltração da medula óssea pelas *hairy cells*. No entanto, esta entidade, tal como todas as doenças linfoproliferativas, pode cursar com fenómenos de autoimunidade, inclusivamente com anemia hemolítica auto-imune por produção de crioaglutininas pelas *hairy cells*.<sup>8</sup>

Os órgãos envolvidos na doença são essencialmente a medula óssea e o baço, embora outros órgãos possam estar atingidos menos frequentemente, como é o caso dos gânglios linfáticos.<sup>2</sup> Histologicamente, a medula óssea apresenta-se hiper celular, com um infiltrado de células neoplásicas que é melhor apreciado recorrendo a técnicas de imuno-histoquímica.<sup>9,10</sup> A produção de citocinas pelas HC provoca um aumento da produção de fibras de reticulina, eventualmente causando fibrose medular, que está na base da ocorrência de *dry tap* na aspiração de medula óssea, muito comum da tricoleucémia.<sup>11,12</sup>

Na generalidade dos casos é possível observar *hairy cells* no esfregaço de sangue periférico, em número muito variável.<sup>4</sup> A típica *hairy cell* surge como um linfócito maduro de pequenas dimensões, com núcleo riniforme, citoplasma abundante e com finas projecções citoplasmáticas, semelhantes a cabelos, em toda a sua circunferência.<sup>11</sup>

O diagnóstico da tricoleucémia assenta em critérios clínicos, morfológicos e imuno-histoquímicos, sendo crucial a observação das *hairy cells* numa amostra de sangue periférico ou a obtenção de uma amostra do infiltrado.<sup>12,13</sup> A citometria de fluxo desempenha um papel muito importante no diagnóstico da tricoleucémia. As *hairy cells* expressam antigénios característicos de células B como CD19, CD20 e CD22 mas também CD11c (comum em monócitos e neutrófilos), CD25 (presente em células T activadas) e CD103 (membro da família das integrinas, altamente expresso em células T das mucosas), CD123, ciclina D1 e anexina A1.<sup>7,14</sup>

A terapêutica de primeira linha para a tricoleucémia são os análogos das purinas, nomeadamente a cladribina e a pentostatina, com resultados a longo prazo muito semelhantes entre ambos.<sup>15</sup> As indicações para iniciar a terapêutica são a ocorrência de hemorragia, citopénia, infecções recorrentes e esplenomegália dolorosa.<sup>16</sup>

Quando Bouroncle et al descreveram a doença pela primeira vez, o prognóstico dependia maioritariamente da gravidade da pancitopenia, facto intimamente relacionado com a principal causa de morte - as infecções, sendo a mediana da sobrevivência de 4 anos.<sup>2</sup> Actualmente, o factor prognóstico mais valorizado é a resposta à terapêutica com os análogos das purinas. Salienta-se que não existe nenhum sistema universalmente consensual de estadiamento e prognóstico da tricoleucémia.<sup>13,14</sup>

As lesões ósseas são uma complicação pouco frequente da tricoleucémia, surgindo apenas em 3% dos casos, maioritariamente sob a forma de lesões osteolíticas no fémur e no esqueleto axial. Por sua vez, a anemia hemolítica auto-imune pela produção de crioaglutininas pelas *hairy cells* é ainda mais rara, com apenas alguns casos descritos na literatura. O presente caso clínico apresenta simultaneamente estas duas expressões clínicas, algo que não encontramos descrito na literatura.

## Caso Clínico

Homem de 84 anos, de raça branca, autónomo nas actividades da vida diária, com patologia osteoarticular degenerativa, recorreu ao serviço de urgência por quadro de agravamento progressivo desde há vários meses de lombalgia com irradiação aos membros inferiores bilateralmente, de ritmo mecânico, que provocava uma limitação funcional, com dificuldade na marcha, o qual não cedia com a toma de analgésicos. Não se constatou diminuição da força dos membros inferiores, parestesias ou história de trauma. Negava febre, perda ponderal ou queixas de outros órgãos ou sistemas.

À observação apresentava mucosas descoradas e desidratadas. A tensão arterial era 150/80 mmHg. Não apresentava alterações significativas do exame objectivo do tórax. À palpação abdominal verificou-se esplenomegália com polo inferior palpável cerca de 2 cm abaixo do bordo costal esquerdo, não doloroso, de consistência homogénea. Não tinha hepatomegália nem adenopatias palpáveis. Nos membros inferiores, observou-se edema bimalleolar com sinal de Godet presente. À mobilização, o sinal de Lasègue era positivo a 45° bilateralmente. Não existiam outras alterações no exame objectivo.

Nas análises laboratoriais verificou-se anemia normocítica normocrómica com contagem eritrocitária  $2,11 \times 10^{12}/L$ , Hb 7,0g/dl, hematócrito 20,9%, VGM 99,2fl, HGM 33,1pg, CMHG 33,4g/dL, RDW 19,4% e reticulócitos 10,5%). Leucograma com leucócitos  $5,27 \times 10^9/L$ , neutrófilos  $2,99 \times 10^9/L$ , eosinófilos  $0,42 \times 10^9/L$ , basófilos  $0,04 \times 10^9/L$ , linfócitos  $1,49 \times 10^9/L$ , monócitos  $0,34 \times 10^9/L$ . Plaquetas  $138\ 000 \times 10^6/L$ .

No estudo da anemia, sideremia 101,0 ug/dL, ferritina 507 ng/mL, capacidade total de fixação ao ferro 246 ug/dL, saturação da transferrina 41%, folatos 5,7 mg/mL e vitamina B12 343 pg/mL.

Tempo de protrombina 10,9/11,6 s (INR 0,94) e APTT 28,4/31,0s.

AST 40 U/l e ALT 25 U/L, bilirrubina total 0,76 mg/dl e bilirrubina directa 0,39 mg/dl. Gama-GT 36 U/L, fosfatase alcalina 68 U/L e LDH 420 U/L.

Função renal com ureia 50 mg/dl e creatinina 1,2 mg/dl. Beta-2 microglobulina 3,65 mg/L.

Ionograma com sódio 141 mmol/l, potássio 4,3 mmol/l e cálcio 8,1 mmol/l.

Electroforese de proteínas com proteínas totais 5,4g/dL, albumina 3,5g/dl, alfa-1 0,3g/dl, alfa-2 0,4g/dl, beta-1 0,3g/dl, beta-2 0,2g/dl e gama 0,7g/dl.

A imunofixação sérica detectou uma gamapatia monoclonal IgA kappa (IgG 796mg/dl, IgA 171 mg/dl, IgM 145 mg/dl, K 710 mg/dl e L 350 mg/dl) e a imunofixação urinária excluiu proteinúria de Bence-Jones.

A haptoglobina era <7 mg/dL pelo que foi pedido Teste de Coombs directo, sendo positivo para anticorpos anti-C3d. A pesquisa de crioaglutininas revelou um anticorpo IgM, de especificidade anti-I, de grande amplitude térmica.

A TC de coluna vertebral revelou uma alteração difusa da matriz óssea, com áreas osteocondensantes algodinosas, múltiplas áreas osteolíticas de pequenas dimensões, perda da normal trabeculação, acompanhada de densificação dos tecidos pré-vertebrais periaórticos e múltiplas adenopatias lombo-aórticas. Um mês antes do internamento, realizou nova. A TC de corpo realizada revelou exuberante densificação da gordura retroperitoneal ao longo da aorta, esplenomegália homogénea com 145 mm de maior eixo longitudinal e, em janela óssea, um padrão misto de lesões blásticas e líticas, envolvendo todo o esqueleto axial.

Após 2 *dry tap's* na tentativa de aspiração de medula óssea, tentou-se biópsia guiada por TC de umas das lesões ósseas ilíacas mas dada a escassez e as alterações artefactuais da amostra obtida, esta foi considerada insuficiente para o diagnóstico. Assim, recorreu-se a biópsia óssea. O exame anátomo-patológico da amostra revelou acentuada hiper celularidade à custa de infiltração nodular por células linfóides pequenas com núcleos ovais ou irregulares, de citoplasma claro e com limites celulares bem definidos. O estudo imunohistoquímico destas células revelou imunorreactividade para CD20, TRAP e anexina. Verificou-se ainda ligeira plasmocitose e acentuação difusa e intensa da rede de reticulina. Observaram-se elementos das três séries hematopoiéticas com maturação.

Assim, concluiu-se o diagnóstico de tricoleucémia e o doente foi referenciado para a consulta de hematologia, tendo realizado terapêutica com um ciclo de cladribina, encontrando-se em remissão completa desde Janeiro de 2015.

## Discussão

### *Lesões ósseas na tricoleucémia*

As lesões ósseas são, segundo a literatura, pouco frequentes na tricoleucémia. Com base nos dados epidemiológicos disponíveis, estima-se que estas sejam uma complicação em cerca de 3% dos casos de tricoleucémia<sup>17,18</sup>.

As lesões ósseas podem surgir a qualquer momento no decurso da doença. A grande maioria é detectada em doentes já previamente diagnosticados com tricoleucémia<sup>19,20</sup>. No caso do nosso doente, a dor óssea constituiu a forma de apresentação inicial, o que, segundo a literatura é uma forma rara de apresentação inicial que leve ao diagnóstico. Apenas foram encontrados **9 casos na literatura**<sup>19,21-25</sup>.

O primeiro relato de lesões líticas em doentes com o diagnóstico de tricoleucémia é de 1977 por *Rhyner et al*<sup>26</sup> e desde então mais alguns casos têm sido descritos. Estão descritos alguns casos raros de tricoleucémia manifestada apenas por lesões ósseas líticas sem pancitopenia ou esplenomegália, o que não era o caso do nosso doente.<sup>21,22</sup>

Os locais preferenciais são o fémur e o esqueleto axial e os ossos longos proximais. A localização mais comum é o colo do fémur, podendo ser bilateral<sup>19</sup>. Numa série de 27 doentes com lesões ósseas, 93% tinham envolvimento da cabeça do fémur, 24% da coluna vertebral, 10% da pélvis e 7% de outros locais.<sup>18</sup> No caso do nosso doente, o atingimento era de todo o esqueleto axial, tendo a coluna um aspecto marmoreado.

Habitualmente a dor restringe-se ao local envolvido mas pode associar-se a artralguas e, inclusivamente, a derrame articular.<sup>21</sup> Em locais de grande infiltração pelas células tricoleucémicas, pode desenvolver-se necrose asséptica e existe o risco de fractura patológica<sup>18</sup>. No caso do nosso doente, não havia artralguas nem havia complicações fracturárias.

Em termos analíticos, na literatura não se observa uma variação uniforme dos níveis de fosfatase alcalina, cálcio e fósforo na presença de lesões líticas na tricoleucémia, podendo encontrar-se em valores apenas ligeiramente aumentados ou mesmo normais<sup>19</sup>, como no presente caso clínico. Nesta doença, é muito frequente e característico no aspirado medular, não ser possível obter uma amostra com elementos celulares com qualidade e em quantidade significativa, que permitam o diagnóstico.

Este facto explica-se pela intensa fibrose nas lesões osteocondensantes, sendo muitas vezes necessário recorrer a biópsia óssea, como foi o caso do nosso doente.

Apesar de não ser essencial realizar o exame histológico de todas as lesões nos casos de tricoleucémia já diagnosticadas, alguns doentes podem necessitar deste procedimento para excluir outras causas, como necrose asséptica e metástases de neoplasias secundárias. A necrose asséptica pode ser provocada pela própria doença ou quimioterapia. Metástases por outros tumores devem ser igualmente tidas em conta uma vez que está documentada uma notável taxa de segundas neoplasias na tricoleucémia.<sup>21</sup>

Como seria de esperar, com a vulgarização de técnicas imagiológicas mais sensíveis como a TC, MRI e a PET, maior é a detecção deste tipo de lesões na tricoleucémia e no futuro poderão ser obtidos valores de incidência mais exactos<sup>7</sup>. A ressonância magnética pode ser muito útil na avaliação da extensão óssea da doença nas leucemias e linfomas uma vez que a intensidade do sinal é proporcional à densidade de *hairy cells*<sup>18</sup>. A cintigrafia com tecnécio ou gálio também pode ser útil quando a radiografia convencional é dúbia ou não mostra alterações<sup>21,27</sup>.

As lesões de natureza osteolíticas, com ou sem margens bem definidas, são de longe as mais frequentes<sup>21</sup>. Em termos radiológicos, estão descritos quatro tipos de imagens possíveis: lesões osteolíticas, lesões osteoblásticas, desmineralização localizada difusa ou generalizada de todo o esqueleto e ainda imagens de osteosclerose. Por vezes, pode existir simultaneamente lesões líticas e blásticas, falando-se assim de um “padrão misto”<sup>18</sup>, como é o caso do nosso doente.

A fisiopatologia das lesões ósseas nesta doença ainda é incerta. Pensa-se que as lesões líticas e osteoscleróticas sejam provocadas por libertação anormal de moléculas como o *platelet derived growth factor* (PDGF) e o *transforming growth factor  $\beta$*  (TGF- $\beta$ ), possivelmente provocada por uma deficiência do pool de plaquetas, que estimulariam a reabsorção óssea e a síntese de colagénio pelos fibroblastos medulares<sup>21,22,28,29</sup>.

A relação entre carga tumoral e doença óssea ainda não está completamente esclarecida. Numa das maiores coortes estudadas, os autores sugerem que as lesões ósseas se associam sempre a elevadas cargas tumorais, naquele caso todos os doentes teriam uma medula óssea hiper celular, com pelo menos de 90% de *hairy cells* no total de células hematopoiéticas<sup>20</sup>. No entanto, alguns doentes desenvolvem esta complicação durante períodos de remissão completa e aparentemente não tem qualquer influência no prognóstico da doença<sup>30,31</sup>.

De seguida apresenta-se uma tabela-resumo dos **40 casos** de tricoleucémia com lesões ósseas encontrados na literatura.

Autores e ano	Idade/sexo	Local da lesão	Natureza da lesão	Comentários
Rhyner et al (1977) <sup>26</sup>	41♂	colo femoral esquerdo	lítica	---
	43♀	colo femoral esquerdo, coluna torácica	lítica	Complicou-se de fractura
	62♀	crânio (osso parietal)	lítica	---
Turner et al (1978) <sup>32</sup>	48♂	cabeça femoral direita	lítica	---
Weh et al (1979)	30♂	colo femoral direito	lítica	---
	38♀	colo femoral esquerdo	lítica e blástica	---
	50♂	coluna lombar e torácica	lítica	Complicou-se de fractura
	48♂	colo femoral direito	lítica	<b>Manifestação inicial.</b>
	49♂	colo femoral direito	lítica	<b>Manifestação inicial.</b> Complicou-se de fractura.
Demanes et al (1982) <sup>19</sup>	33♂	colo femoral direito	lítica e blástica	<b>Manifestação inicial</b> Complicou-se de necrose asséptica da cabeça femoral
	64♂	colo femoral direito e coluna lombar	lítica	Diagnóstico há 3 anos. Complicou-se de fractura.
Quesada et al (1983) <sup>31</sup>	53♂	cabeça femoral	lítica	Diagnóstico há 1 ano
	30♂	cabeça femoral	lítica/desmineralização difusa	Diagnóstico há 18 meses
	53♂	cabeça femoral	lítica/necrose asséptica	Diagnóstico há 3 anos
	41♂	coluna torácica e lombar	lítica/fracturas compressivas	Diagnóstico há 17 meses
Jansen et al (1983) <sup>17</sup>	63♂	colo femoral	lítica	Diagnóstico há 4 meses
	53♂	colo femoral	lítica	Diagnóstico há 4 anos
Arkel et al (1984) <sup>27</sup>	47♀	pescoço, pélvis, membros superiores e inferiores	lítica	Diagnóstico há 3 anos
Lembersky et al (1988) <sup>20</sup>	33♂	cabeça femoral	lítica	Diagnóstico há 16 meses Complicou-se de fractura
	43♂	cabeça femoral	lítica	Diagnóstico há 6 anos
	48♂	cabeça femoral	lítica	Diagnóstico há 9 meses
	45♂	cabeça femoral	lítica	Diagnóstico há 2 anos
	54♂	cabeça femoral	lítica	Diagnóstico há 1 ano Complicou-se de necrose asséptica da cabeça femoral
	40♂	coluna torácica	lítica	<b>Manifestação inicial</b> Complicou-se de fracturas vertebrais compressivas e de necrose asséptica da cabeça umeral
	35♂	cabeça femoral	lítica	Diagnóstico há 16 meses
	49♂	tíbia	lítica	Diagnóstico há 8 anos
Herold et al	55♂	fémur e púbis	lítica	Diagnóstico há 2 meses Complicou-se de fractura

(1988) <sup>18</sup>	48♀	coluna vertebral, púbis, fêmures, tíbia e crânio	líticas, blásticas e osteocondensantes	Diagnóstico há 2 anos Complicou-se de fractura de T12
VanderMolen et al (1989) <sup>29</sup>	48♂	costelas, coluna vertebral, pélvis e fêmures	osteocondensantes difusas	Diagnóstico há 5 anos
	39♀	crânio, pélvis, coluna torácica e lombar	osteocondensantes difusas	Sem dor associada
Verhoef et al (1990) <sup>28</sup>	63♂	costelas, coluna vertebral, pélvis, fêmures	osteocondensantes difusas	Lesões assintomáticas desde o momento do diagnóstico
Hudson et al (1995) <sup>33</sup>	32♂	tíbia e fíbula	osteocondensantes e blásticas; posteriormente líticas	Diagnóstico há 2 anos Complicou-se de fractura do calcâneo e derrame articular
Snell et al (1999) <sup>34</sup>	67♂	colo femoral	---	Diagnóstico há 22 anos Necrose asséptica da cabeça do fémur, complicando-se de fractura
Spedini et al (2000) <sup>24</sup>	71♂	colo femoral	líticas, osteocondensantes	<b>Manifestação inicial</b>
Lal et al (2002) <sup>21</sup>	45♂	fêmures bilateralmente	---	Sem expressão da doença noutros órgãos ou sistemas
Franco et al (2006) <sup>35</sup>	54♂	cabeça umeral	blástica	Diagnóstico há 7 anos
Rosen et al (2008) <sup>36</sup>	54♂	fémur, osso ilíaco, coluna lombar	---	<b>Manifestação inicial</b>
Leung et al (2010) <sup>37</sup>	67♂	esqueleto axial e ossos longos	osteosclerose difusa	<b>Manifestação inicial</b>
Gray et al (2013) <sup>22</sup>	56♂	coluna torácica e osso ilíaco	lítica	<b>Manifestação inicial</b>
Hindilerden et al (2015) <sup>16</sup>	55♂	costelas, coluna vertebral, esterno, sacro e pélvis	lítica e osteocondensantes	<b>Manifestação inicial</b>

### ***Anemia hemolítica auto-imune na tricoleucémia***

As doenças linfoproliferativas são uma causa conhecida de anemia hemolítica auto-imune. Este fenómeno pode mesmo preceder o aparecimento de doença clinicamente evidente.<sup>8</sup> Na leucemia linfocítica crónica é um fenómeno relativamente frequente, ocorrendo em 4-10% dos casos, sendo mais raro noutras doenças linfoproliferativas, como na tricoleucémia, estando descritos poucos casos na literatura mas que incluem a presença de anticorpos tanto a quente como a frio.<sup>5,38-41</sup>

A causa e os mecanismos que levam à anemia hemolítica na tricoleucémia continuam por esclarecer mas pensa-se que poderá dever-se à diminuição do número de células T reguladoras.<sup>39,42</sup> Os próprios análogos da purinas podem causar ou exacerbar anemia hemolítica auto-imune, embora antes da introdução destes já se verificassem estes casos. Uma das explicações possíveis é a redução do número de células T

reguladoras que estes fármacos provocam.<sup>39</sup> Em 35% dos doentes com neoplasias conhecidas, o Teste de Coombs pode ser positivo na ausência de hemólise clinicamente relevante.<sup>8</sup>

No nosso caso clínico, verifica-se anemia hemolítica com um anticorpo IgM, de especificidade anti-I na superfície eritrocitária. Assim, podemos afirmar que estamos perante uma **doença de aglutininas a frio**. A positividade do Teste de Coombs para C3d traduz uma activação do complemento.

A produção deste anticorpo da classe IgM por expansão de uma população de linfócitos B, não é compatível com o pico monoclonal IgA kappa encontrado na electroforese de proteínas. Isto pode significar a produção simultânea de dois anticorpos pela população de células tumorais, um do tipo IgA e outro do tipo IgM. No caso de tal ser verdade, tratar-se-ia de uma expressão muito rara da tricoleucémia, não havendo qualquer caso descrito na literatura.

A tabela seguinte resume os 13 casos de anemia hemolítica auto-imune em doentes com tricoleucémia. Em 3 casos identificaram-se crioaglutininas IgG. Apenas num dos casos se identificaram crioaglutininas do tipo IgA, também presentes no nosso caso.

Autores e ano	Expressão laboratorial	Comentários
Dührsen et al (1987) <sup>43</sup>	---	Os autores apenas fazem referência a um caso de tricoleucémia com anemia hemolítica auto-imune, sem descrição pormenorizada
O'Donnell e Keen (1987) <sup>39</sup>	---	Um só caso. Foi tratado com plasmaferese.
Güller et al (1997) <sup>40</sup>	LDH 1364 U/l Haptoglobina 13mg/dl Teste de Coombs positivo para C3, com anticorpos IgG e IgA	47♂
Mainwaring et al (2000) <sup>38</sup>	Reticulócitos 140x10 <sup>9</sup> Bilirrubina total 60mmol/l Haptoglobina 0,08 mg/l Teste de Coombs positivo anticorpo anti-i com título 1:8 a 30°C	78♀ e 59♀. Ambas morreram por insuficiência cardíaca descompensada pela anemia
	Esfregaço de sangue periférico com sinais de aglutinação dos eritrócitos LDH 2045 U/l Bilirrubina 64mmol/l Haptoglobina 0,38 mg/l	

	Teste de Coombs positivo para C3d, com presença de crioaglutinina anti-i, de título 1:2 a 30°C	
Cesana et al (2002) <sup>42</sup>	LDH 537 U/l Bilirrubina total 2,45 mg/dl Bilirrubina não conjugada 1,87 mg/dl Haptoglobina 8mg/dl β2-microglobulina 3,1 mg/dl Teste de Coombs positivo para IgG e C3d	Relação de causalidade entre AIHA e HCL provável mas não confirmada.
Hauswirth et al (2007) <sup>44</sup>	---	Referência a 6 casos: 4 com aglutininas a quente e 2 a frio, sem descrição pormenorizada
Viens et al (2008) <sup>39</sup>	Reticulócitos 159,3x10 <sup>9</sup> /l LDH 1330 U/l Bilirrubina total 15,1 mmol/l Haptoglobina 50,29 g/l Electroforese de proteínas com ligeira diminuição da fracção gama Teste de Coombs positivo para IgG e C3d, com presença de aglutininas a quente e a frio	88♀

## Conclusão

A tricoleucémia é uma doença rara e descrita pela primeira vez há menos de 60 anos, factos que explicam em parte a inexistência de estudos controlados e aleatorizados e tão pouco de grandes revisões sistemáticas sobre o tema. Daí que a revisão desde caso clínico tenha tido por base maioritariamente casos clínicos e estudos observacionais.

O caso clínico abordado neste trabalho foi escolhido por se tratar de uma apresentação inicial muito invulgar da tricoleucémia, quer pelas lesões ósseas difusas no esqueleto axial, quer pela anemia hemolítica auto-imune, com muitos poucos casos descritos na literatura destas manifestações.

O caso ilustra também a dificuldade de obtenção de biópsia óssea, típica desta patologia. Se por um lado a ocorrência de *dry tap* pode atrasar o diagnóstico definitivo, por outro lado, a sua ocorrência no contexto de esplenomegália e pancitopénia deve alertar-nos para a possibilidade de tricoleucémia.

Em retrospectiva, salienta-se a grande melhoria relativamente às opções terapêuticas e, com isto, também do prognóstico. Se inicialmente foi descrita como tendo uma mediana da sobrevivência de 4 anos após o diagnóstico, hoje em dia a perspectiva é completamente diferente. Com a introdução dos análogos das purinas, a tricoleucémia deixou de partilhar o prognóstico “temível e sombrio” tão associado às doenças neoplásicas para em muitos casos se tornar numa doença crónica com que os doentes podem viver normalmente.

## Bibliografia

1. Schrek, R. Donnelly, W. 'Hairy' cells in blood in lymphoreticular neoplastic disease and 'flagellated' cells of normal lymph nodes. *Blood* **27**, 199–221 (1966).
2. Bouroncle, B. A., Wiseman, B. K. & Doan, C. A. Leukemic Reticuloendotheliosis. *Blood* **8**, 609–630 (1958).
3. Tadmor, T. & Polliack, A. Hairy cell leukemia: Uncommon clinical features, unusual sites of involvement and some rare associations. *Best Pract Res Clin Haematol* **28**, 193–199 (2015).
4. Jones, G., Parry-Jones, N., Wilkins, B., Else, M. & Catovsky, D. Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia and hairy cell leukaemia variant. *Br J Haematol* **156**, 186–195 (2012).
5. Hoffman, M. Clinical Presentations and Complications of Hairy Cell Leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* **20**, 1065–1073 (2006).
6. Frassoldati, A. *et al.* Hairy cell leukemia: a clinical review based on 725 cases of the Italian Cooperative Group (ICGHCL). Italian Cooperative Group for Hairy Cell Leukemia. *Leuk Lymphoma* **13**, 307–316 (1994).
7. Topp, Z. Z. & Saven, A. Hairy Cell Leukemia: A 'Hair-Raising' Update. *Expert Rev Hematol.* **7**, 659–669 (2014).
8. Naik, R. Warm Autoimmune Hemolytic Anemia. *Hematol Oncol Clin N Am* **29**, 1–9 (2015).
9. Polliack, A. Hairy Cell Leukemia: Biology, Clinical Diagnosis, Unusual Manifestations and Associated Disorders. *Rev Clin Exp Hematol* **6**, 253–260 (2002).
10. Găman, A. M. Hairy cell leukemia - A rare type of leukemia. a retrospective study on 39 patients. *Rom J Morphol Embryol* **54**, 575–579 (2013).
11. Wotherspoon, A., Attygalle, A., Sena, L. & Mendes, T. Bone marrow and splenic histology in hairy cell leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* **28**, 200–207 (2015).
12. Tiacci, E., Liso, A., Piris, M. & Falini, B. Evolving concepts in the pathogenesis

- of hairy-cell leukaemia. *Nat. Rev. Cancer* **6**, 437–48 (2006).
13. Summers, T. A. & Jaffe, E. S. Hairy cell leukemia diagnostic criteria and differential diagnosis. *Leuk Lymphoma* **52 Suppl 2**, 6–10 (2011).
  14. Robak, T., Matutes, E., Catovsky, D., Zinzani, P. L. & Buske, C. Hairy cell leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* **26**, v100–v107 (2015).
  15. Jain, P., Polliack, A. & Ravandi, F. Novel therapeutic options for relapsed hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 1–9 (2015).
  16. Yonal-Hindilerden, I. *et al.* Hairy Cell Leukemia Presenting with Isolated Skeletal Involvement Successfully Treated by Radiation Therapy and Cladribine: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Hematol Epub* **2015** , (2015).
  17. Jansen, J., Bolhuis, R. L., van Nieuwkoop, J. A., Schuit, H. R. & Kroese, W. F. Paraproteinaemia plus osteolytic lesions in typical hairy-cell leukaemia. *Br J Haematol* **54**, 531–41 (1983).
  18. Herold CJ1, Wittich GR, Schwarzingler I, Haller J, Chott A, Mostbeck G, H. P. Skeletal involvement in hairy cell leukemia. *Skelet. Radiol* **17**, 171–175 (1988).
  19. Demanes, J., Lane, N., Beckstead, J. & Jeffrey Demanes, Nancy Lane, J. H. B. Bone Involvement in Hairy-Cell Leukemia. *Cancer* **49**, 1697–1701 (1982).
  20. Lembersky, B. C., Ratain, M. J. & Golomb, H. M. Skeletal complications in hairy cell leukemia: diagnosis and therapy. *J Clin Oncol* **6**, 1280–1284 (1988).
  21. Lal, A., Tallman, M. S., Soble, M. B., Golubovich, I. & Peterson, L. Hairy Cell Leukemia Presenting as Localized Skeletal Involvement. *Leuk Lymphoma* **43**, 2207–2211 (2002).
  22. Gray MT, Rutherford MN, Bonin DM, Patterson B, L. P. Hairy Cell Leukemia Presenting As Lytic Bone Lesions. *J Clin Oncol* **31**, e410–e412 (2013).
  23. Weh HJ, Katz M, Bray B, Rodat O, Degos L, F. G. Bone lesions in hairy cell leukaemia. *Nouv Press. Med* **8**, 2253–4 (1979).
  24. Spedini, P., Tajana, M. & Bergonzi, C. Unusual presentation of hairy cell leukemia. *Haematologica* **85**, 548 (2000).

25. Karmali R, Farhat M, Leslie W, et al. Localized bone disease as a presentation of hairy cell leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol* **6**, 290–4 (2008).
26. Rhyner K, Streuli R, K. G. Hairy-cell leukemia with osteolytic bone changes. *Schweiz Med Wochenschr* **107**, 863–71 (1977).
27. Arkel, Y., Lake-Lewin, D., Savopoulos, A. & Berman, E. Bone Lesions in Hairy Cell Leukemia. *Cancer* **53**, 2401–2403 (1984).
28. Verhoef GE, De Wolf-Peeters C, Zachee P, B. M. Regression of diffuse osteosclerosis in hairy cell leukamia after treatment with interferon. *Br J Haematol* **76**, 150–151 (1989).
29. VanderMolen LA, Urba WJ, L. D. & Lawrence J, Gralnick H, S. R. Diffuse osteosclerosis in hairy cell leukemia. *Blood* **74**, 2066–2069 (1989).
30. Parody, R. et al. Treatment options in skeletal localizations of hairy cell leukemia: A systematic review on the role of radiation therapy. *Am J Hematol* **82**, 807–811 (2007).
31. Quesada JR, Keating MJ, Libshitz HI, L. L. Bone involvement in hairy cell leukemia. *Am J Hematol* **74**, 228–31 (1983).
32. Turner, A. & Kjeldsberg, R. Hairy Cell Leukemia: A Review. *Medicine (Baltimore)*. **57**, 477–499 (1978).
33. Hudson, J., Cobby, M., Yates, P. & Watt, I. Extensive infiltration of bone with marrow necrosis in a case of hairy cell leukemia. *Skelet. Radiol* **24**, 228–231 (1995).
34. Snell, K. S., O'Brien, M. M., Sendelbach, K. & Martino, R. Pathologic fracture occurring 22 years after diagnosis of hairy cell leukemia: case report and literature review. *West J Med* **170**, 172–174 (1999).
35. Franco, P., Filippi, A. R., Fornari, A., Marinone, C. & Ricardi, U. A case of bone involvement in hairy cell leukemia successfully treated with radiation therapy. *Tumori* **92**, 366–369 (2006).
36. Rosen, D., Smith, S., Gurbuxani, S. & Yamini, B. Extranodal hairy cell leukemia presenting in the lumbar spine. *J Neurosurg Spine* **9**, 374–376 (2008).
37. Leung, R. et al. Diffuse osteosclerosis complicating hairy cell leukemia. *J Clin*

- Oncol* **28**, 203–204 (2010).
38. Mainwaring, C. J. *et al.* Fatal cold anti-i autoimmune haemolytic anaemia complicating hairy cell leukaemia. *Br J Haematol* **109**, 641–643 (2000).
  39. Viens, D., St-Hilaire, È., Beauregard, P., Dufresne, J. & Knecht, H. Successful treatment of warm antibody (IgG/C3 positive) autoimmune hemolytic anemia in hairy-cell leukemia with 2-CdA in the elderly. *Leuk Lymphoma* **49**, 1424–1426 (2008).
  40. Güller, N., Kansu, E., Türker, A., Barista, I. & Kanra, T. Severe autoimmune hemolytic anemia in hairy cell leukemia. *Eur J Haematol* **58**, 205–206 (1997).
  41. Kipps, T. & Carson, D. Autoantibodies in Chronic Lymphocytic Leukemia and Related Systemic Autoimmune Diseases. *Blood* **81**, 2475–2487 (1993).
  42. Cesana, C. *et al.* Effective treatment of autoimmune hemolytic anemia and hairy cell leukemia with interferon-alfa. *Eur J Haematol* **68**, 120–121 (2002).
  43. Dührsen, U., Augener, W., Zwingers, T. & Brittinger, G. Spectrum and frequency of autoimmune derangements in lymphoproliferative disorders: analysis of 637 cases and comparison with myeloproliferative diseases. *Br J Haematol* **67**, 235–239 (1987).
  44. Hauswirth, A. W. *et al.* Autoimmune hemolytic anemias, Evans' syndromes and pure red cell aplasia in non-Hodgkin lymphomas. *Leuk Lymphoma* **48**, 1139–1149 (2007).