

# BMJ Best Practice

## Leucemia de células pilosas

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
<b>Prevenção</b>	<b>6</b>
Prevenção secundária	6
<b>Diagnóstico</b>	<b>7</b>
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	8
Anamnese e exame físico	9
Exames diagnóstico	11
Diagnóstico diferencial	13
<b>Tratamento</b>	<b>16</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	16
Visão geral do tratamento	19
Opções de tratamento	21
Novidades	31
<b>Acompanhamento</b>	<b>32</b>
Recomendações	32
Complicações	32
Prognóstico	33
<b>Diretrizes</b>	<b>34</b>
Diretrizes de diagnóstico	34
Diretrizes de tratamento	34
<b>Nível de evidência</b>	<b>35</b>
<b>Referências</b>	<b>36</b>
<b>Imagens</b>	<b>43</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>44</b>

## Resumo

- ◇ Neoplasia de células B que geralmente é caracterizada por sintomas de fadiga, baço acentuadamente aumentado e aparência histológica distinta no esfregaço de sangue periférico e na biópsia da medula óssea.
- ◇ A doença não tem cura. No entanto, apresenta alta resposta clínica à terapia e pode ser controlada por uma década ou mais.
- ◇ Pacientes sem sintomas não precisam de tratamento imediato; o tratamento precoce não aumenta a expectativa de vida.
- ◇ Em pacientes sintomáticos, análogos da purina substituíram muitas das terapias tradicionais, como a esplenectomia, exceto em casos raros de ruptura esplênica ou esplenomegalia maciça.
- ◇ Cuidados de suporte com antibióticos, anti-inflamatórios não esteroidais, administração de hemoderivados irradiados e fatores estimuladores de colônias de granulócitos podem ter alguma função na terapia de leucemia de células pilosas.

## Definição

A leucemia de células pilosas (LCP) é uma neoplasia incomum e indolor das células B maduras. Foi descrita como uma entidade clínica distinta em 1958.<sup>[1]</sup> Observadas no microscópio, as células têm projeções citoplasmáticas delicadas, parecidas com cabelos, e por isso a doença foi chamada de leucemia de células pilosas. A doença tem uma manifestação característica de pancitopenia, esplenomegalia e células pilosas em circulação no sangue, medula óssea e outros órgãos hematopoiéticos.<sup>[2]</sup>

[Fig-1]

[Fig-2]

## Epidemiologia

Há uma acentuada variação geográfica na frequência de leucemia de células pilosas (LCP). Nos EUA, a LCP é relativamente incomum, representando 2% de todos os casos de leucemia ou 600 a 800 novos pacientes diagnosticados por ano. A LCP é mais comum em homens brancos, com uma razão de homens/mulheres de 5:1, e uma idade mediana de ocorrência de 52 anos. No Reino Unido, a incidência da LCP não foi estabelecida, mas se tem relatado incidência de 2.9 por milhão por ano em certas regiões da Inglaterra e do País de Gales.<sup>[2] [5] [6] [7]</sup>

## Etiologia

A etiologia de leucemia de células pilosas (LCP) é indeterminada, embora os investigadores tenham sugerido diversas causas possíveis:<sup>[8]</sup>

- Exposição a radiação
- Vírus Epstein-Barr
- Substâncias químicas orgânicas
- Serragem
- História de mononucleose infecciosa.

No entanto, nenhuma dessas causas foi confirmada por outros estudos.

## Fisiopatologia

A esplenomegalia pode ser atribuída à infiltração difusa de cordões da polpa vermelha e seios acompanhada por atrofia dos cordões da polpa, o que resulta em sequestro, marginalização e destruição de células sanguíneas saudáveis dentro do baço. Na leucemia de células pilosas (LCP), a falência da medula óssea e a esplenomegalia causam pancitopenia. O acúmulo de células pilosas e fibrose reticulínica na medula óssea e os efeitos prejudiciais da produção desregulada de citocinas causam falência da medula óssea.<sup>[9] [10]</sup>

Células pilosas são células B clonais tardias que expressam uma variedade de marcadores de célula B.<sup>[11]</sup> A LCP é um tipo de linfoma não Hodgkin. As células pilosas expressam fosfatase ácida tartarato-resistente (TRACP), em associação com antígeno de plasmócito (PCA1) e vários outros antígenos (por exemplo, FMC7, CD19, CD20, CD22, CD25, CD72, CD40L, CD11c e CD103).<sup>[9] [12]</sup>

O imunofenótipo clássico de LCP consiste em:<sup>[1]</sup>

- Imunoglobulina de superfície monotípica brilhante
  - Coexpressão brilhante de CD20, CD22 e CD11
  - Expressão de CD103, CD25, CD123 e T-bet
  - Presença dos marcadores anexina A1 (ANXA1), DBA.44 e FMC-7
  - Expressão fraca de ciclina D1
- 
- A anexina A1 é o marcador mais específico para diagnóstico diferencial porque nenhum outro linfoma de células B parece expressá-lo.[1] No entanto, a anexina A1 não é útil para detecção de doença residual mínima.[13]
  - A LCP não expressa CD21, um marcador de células B imaturas.

Uma pesquisa revelou diversas anormalidades citogenéticas isoladas associadas à LCP, mas nenhuma anormalidade citogenética específica é patognomônica da doença. Vários estudos relataram anomalias cromossômicas e genéticas na LCP que podem incluir trissomia do cromossomo 5, trissomia do cromossomo 12 e deleção envolvendo 5q13 ou mutação de p53.[14] [15] [16] Os resultados de um estudo relataram mutações no BRAF V600E em quase todos os pacientes com LCP clássica.[4]

## Classificação

### **Revisão de 2016 da classificação das neoplasias linfoides da Organização Mundial da Saúde (OMS)[3]**

A OMS classifica a LCP e a LCP variante (LCP-V) como doenças separadas em neoplasias de células B maduras. No entanto, a LCP-V consta em uma subclassificação chamada "linfoma/leucemia esplênico de células B (não classificada)". A LCP e a LCP-V são classificadas como doenças diferentes, porque a análise genética identificou mutações BRAF V600E em quase todos os casos de LCP, mas não em LCP-V ou em outras neoplasias linfoides de células B pequenas.[4]

## Prevenção secundária

Como a etiologia não está clara, não é possível recomendar nenhuma medida preventiva eficaz.

Recomenda-se seguir uma dieta saudável e manter uma higiene regular porque os pacientes com citopenias podem estar expostos a um risco aumentado de infecções. Devido à raridade da LCP, a realização do rastreamento de rotina não é custo-efetiva.

Se a esplenectomia for considerada como parte do plano de tratamento da LCP, o paciente deverá ser vacinado para minimizar o risco de infecções por *Pneumococcus*, *Haemophilus influenzae* tipo b e *Neisseria meningitidis*.<sup>[82]</sup>

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um homem de meia idade se apresenta com queixas de início agudo de desconforto abdominal e uma sensação de "plenitude", bem como perda de peso. O paciente também se queixa de dispneia e fadiga. O exame físico revela palidez e esplenomegalia.

### Outras apresentações

Outras manifestações de leucemia de células pilosas (LCP) podem incluir anemia, neutropenia ou trombocitopenia.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

A leucemia de células pilosas (LCP) normalmente se manifesta com desconforto abdominal, acompanhado por sintomas constitucionais, na presença de baço maciçamente aumentado no exame físico e achados de pancitopenia nas análises laboratoriais.

### Quadro clínico

Sintomas comuns:

- Aproximadamente 25% dos pacientes com LCP se apresentam com queixas de plenitude abdominal (provavelmente por causa da esplenomegalia) acompanhada por fadiga, fraqueza e perda de peso inexplicada.
- Outros 25% dos pacientes apresentam hematomas e sangramento decorrentes de trombocitopenia grave ou infecções recorrentes, o que pode ser um risco de vida (por causa de granulocitopenia e monocitopenia).
- Os casos restantes geralmente são assintomáticos e diagnosticados com base em um achado incidental de esplenomegalia descoberta durante a avaliação para uma causa não relacionada.[18]

Achados do exame físico:

- Esplenomegalia maciça palpável é o achado físico mais comum, ocorrendo em 60% a 90% dos pacientes. Em 25% dos pacientes, a margem esplênica se estende mais de 8 cm abaixo da margem costal.[13] [18] [17]
- A hepatomegalia está presente em 20% a 50% dos pacientes, enquanto a linfadenopatia é encontrada em apenas 10% a 20% dos pacientes.[13] [17] [18]
- Achados neurológicos, apesar de raros, podem estar presentes (por exemplo, síndrome de Guillain-Barré, sinais de meningite e compressão de nervos).

### Investigações laboratoriais

A avaliação laboratorial deve começar com um hemograma completo, que normalmente revela pancitopenia. O hemograma completo por si só é inadequado para estabelecer o diagnóstico de LCP.

Em 50% dos pacientes, o hemograma periférico mostra pancitopenia com celularidade reduzida.[8] [20] A maioria dos pacientes com leucemia de células pilosas (LCP) também apresenta leucopenia. No entanto, 10% a 20% dos pacientes também apresentam uma fase leucêmica com uma contagem leucocitária  $>10-20 \times 10^9/\text{litro}$  (10,000-20,000/microlitro).[8] [20] Neutropenia e monocitopenia geralmente estão presentes, mas uma contagem leucocitária elevada (células pilosas) é encontrada em 20% dos casos. Monocitopenia é um achado consistente (encontrado em 90% dos pacientes) e é característica de LCP.[7] [13] [18] No entanto, deve-se notar que muitos analisadores de hemograma automatizados classificam as células da LCP como monócitos, o que pode mascarar a monocitopenia, a não ser que o sangue periférico seja examinado.[24]

As células pilosas podem ser identificadas em esfregaços periféricos de 95% dos pacientes.[13] Elas são responsáveis por aproximadamente  $\leq 20\%$  da contagem leucocitária total.[24] No entanto, aproximadamente 10% dos pacientes apresentam leucocitose, e a célula pilosa é o leucócito circulante predominante.

Exames adicionais são necessários para determinar o diagnóstico:

- Biópsia da medula óssea com imuno-histoquímica.  
[Fig-1]
- [Fig-2]
- Imunocitoquímica dos espécimes de biópsia da medula óssea.
- Citometria de fluxo do aspirado de medula óssea ou sangue.
- Hoje em dia, a imunocitoquímica e a citometria de fluxo praticamente eliminaram o uso de coloração para fosfatase ácida tartarato-resistente (TRACP) para visualizar células a fim de diagnosticar LCP.[1] [17]
- Raramente, a paraproteinemia tem sido descrita na LCP, embora a eletroforese de proteínas séricas não seja necessária como exame de rotina.

## Exames por imagem

Os exames por imagem não são necessários, exceto nas formas mais leves da doença, nas quais a tomografia computadorizada (TC) pode ser usada para detectar organomegalia leve e adenopatia.[17] [25] A TC pode detectar adenopatia interna em aproximadamente 15% dos pacientes.[25] Lesões osteolíticas raramente são descritas na LCP e têm sido relatadas como um achado em radiografias, normalmente quando os pacientes se apresentam com dor óssea.

## Fatores de risco

### Fortes

#### meia-idade

- A idade mediana dos pacientes com leucemia de células pilosas (LCP) é 52 anos (variando de 22 a 76 anos).[17] [18]

#### sexo masculino

- A razão global de homens/mulheres é 5:1.[17] [18]



**ascendência branca**

- A LCP é mais comum em pessoas brancas.[6]

**localização no hemisfério ocidental**

- Mais comum no hemisfério ocidental. A incidência é semelhante nos EUA e no Reino Unido, mas é rara em outros locais (por exemplo, Japão).[5] [6]

**Fracos****exposições ambientais**

- Exposição a benzeno, inseticidas organofosforados, radiação, substâncias químicas agrícolas ou serragem.[5] [8] [19] [20] [21] [22]

**predisposição genética**

- Foram descritos diversos casos familiares.[23]

**Vírus Epstein-Barr**

- A infecção pelo vírus Epstein-Barr pode ter uma função patogênica na LCP.[8]

**mononucleose infecciosa**

- História pregressa de mononucleose infecciosa pode estar associada à ocorrência de LCP.[8]

## **Anamnese e exame físico**

**Principais fatores de diagnóstico****presença de fatores de risco (comum)**

- Não foram estabelecidos fatores de risco específicos para a leucemia de células pilosas (LCP). No entanto, a doença costuma ocorrer com mais frequência em pessoas brancas, em homens e em pessoas com >50 anos.[17] [18]

**desconforto ou plenitude abdominal (comum)**

- A queixa mais comum descrita por pacientes com LCP é desconforto ou plenitude abdominal geralmente atribuída a um baço aumentado.[17] [18]

**esplenomegalia (comum)**

- A esplenomegalia está presente em aproximadamente 60% a 90% dos pacientes e é o achado físico mais comum.[13] [17] [18]

**Outros fatores de diagnóstico****fraqueza e fadiga (comum)**

- Os pacientes normalmente se queixam de fadiga e fraqueza, que podem ser atribuídas à presença de anemia.[17] [18]

**palidez e petéquias (comum)**

- Os achados comuns durante o exame físico são palidez, provocada por anemia, e petéquias, provocadas por trombocitopenia.[17] [18] Mais raramente, alterações cutâneas podem ocorrer devido a vasculite.[1] [26]

**febre (comum)**

- Muitos pacientes se apresentam com febre alta e infecção devidas à neutropenia.[17] [18]

**infecções recorrentes (comum)**

- Por causa da presença de neutropenia e monocitopenia, os pacientes com LCP estão predispostos a infecções recorrentes, como as por *Mycobacterium kansaii*, *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus*, *Histoplasma*, *Cryptococcus* e *Toxoplasma gondii*. [27]

**hepatomegalia (comum)**

- Aumento hepático está presente em 20% a 50% dos casos.[13] [17] [18]

**linfadenopatia superficial e profunda (incomum)**

- A linfadenopatia não é comum e está presente apenas em aproximadamente 10% a 20% dos casos (às vezes ocorre com linfonodos periféricos de >2 cm de diâmetro).[13] [28] A TC pode detectar adenopatia interna em aproximadamente 15% dos pacientes.[25]

**achados neurológicos (incomum)**

- Distúrbios neurológicos (por exemplo, Guillain-Barré, sinais de meningite e compressão de nervos) são relatados em raros casos de LCP, mas infecção não pode ser descartada como causa nesses relatos.[29]

**distúrbios imunológicos sistêmicos associados (incomum)**

- A LCP pode se manifestar como uma variedade de disfunções imunes (por exemplo, poliarterite nodosa, pioderma gangrenoso, esclerodermia, polimiosite e maculopápulas eritematosas).[1]

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>Hemograma completo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Em 50% dos pacientes, o hemograma periférico mostra pancitopenia com celularidade reduzida.[8] [20]</li> <li>A maioria dos pacientes com leucemia de células pilosas (LCP) também apresenta leucopenia. No entanto, 10% a 20% dos pacientes também apresentam uma fase leucêmica com uma contagem leucocitária <math>&gt;10-20 \times 10^9/\text{litro}</math> (10,000-20,000/microlitro).[8] [20]</li> <li>Neutropenia e monocitopenia geralmente estão presentes, mas uma contagem leucocitária elevada (células pilosas) é encontrada em 20% dos casos. Monocitopenia é um achado consistente (encontrado em 90% dos pacientes) e é característica de LCP.[7] [13] [18] No entanto, deve-se notar que muitos analisadores de hemograma automatizados classificam as células da LCP como monócitos, o que pode mascarar a monocitopenia, a não ser que o sangue periférico seja examinado.[24]</li> </ul>	<p><b>pancitopenia (anemia: hemoglobina <math>&lt;130 \text{ g/L}</math> [<math>&lt;13 \text{ g/dL}</math>] em homens ou <math>&lt;120 \text{ g/L}</math> [<math>12 \text{ g/dL}</math>] em mulheres, neutropenia <math>&lt;1.5 \times 10^9/\text{litro}</math> [<math>&lt;1500 \text{ células/microlitro}</math>], trombocitopenia <math>&lt;150 \times 10^9/\text{litro}</math> [<math>&lt;150,000 \text{ células/microlitro}</math>]) isolada ou uma combinação de neutropenia, anemia, trombocitopenia e monocitopenia; leucopenia, fase leucêmica com uma contagem leucocitária <math>&gt;10-20 \times 10^9/\text{litro}</math> (<math>&gt;10,000-20,000/\text{microlitro}</math>); neutropenia e monocitopenia; contagem leucocitária elevada (células pilosas) em 20% dos casos.</b></p>
<b>esfregaço de sangue periférico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>As células pilosas podem ser identificadas em esfregaços periféricos em 95% dos pacientes.[13] Geralmente, elas são responsáveis por aproximadamente <math>\leq 20\%</math> da contagem leucocitária total.[24] No entanto, aproximadamente 10% dos pacientes apresentam leucocitose, e a célula pilosa é o leucócito circulante predominante.</li> </ul>	<p><b>presença de células pilosas</b></p>

**Exames a serem considerados**

Exame	Resultado
<b>biópsia ou aspiração da medula óssea</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Medula óssea hipocelular é exibida por 10% a 20% dos pacientes. No entanto, a infiltração das células pilosas na medula óssea dificulta a aspiração de células por meio de uma agulha, resultando em um "aspirado seco". A punção por agulha grossa (core biopsy) da medula óssea mostra um padrão de infiltração de células pilosas com um único núcleo redondo ou oval separado por citoplasma abundante em uma fina rede fibrilar. A célula aparece separada, resultando na aparência característica de ovo frito. A coloração do esfregaço da medula óssea para reticulina revelará a presença de fibras reticulínicas, que parecem circundar células pilosas individuais.[24]</li> </ul> <p>[Fig-1]</p> <p>[Fig-2]</p>	<b>presença de células pilosas na medula óssea, presença de fibras reticulínicas</b>
<b>imunofenotipagem</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A LCP expressa os seguintes antígenos: CD19, CD20, CD22, CD11c, CD103, CD25, CD123, anexina A1 (ANXA1), DBA.44 e FMC-7, e tem expressão fraca de ciclina D.[1] [13]</li> <li>A imuno-histoquímica ou imunofenotipagem de espécimes de medula óssea é considerada essencial para estabelecer o diagnóstico de LCP.</li> <li>Anexina A1 parece ser um marcador específico para diagnóstico diferencial porque nenhum outro linfoma de célula B parece expressá-lo.[1] No entanto, não é útil para detecção de doença residual mínima.[13]</li> </ul>	<b>positiva</b>
<b>citometria de fluxo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A citometria de fluxo pode ser usada em amostras de medula óssea ou de sangue periférico. As células da LCP podem ser identificadas positivamente usando imunofenotipagem por citometria de fluxo em 92% dos casos, mesmo quando as células pilosas constituam &lt;1% dos linfócitos circulantes.[1] [24] [30]</li> </ul>	<b>positiva</b>
<b>fosfatase ácida tartarato-resistente (TRACP)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A demonstração de atividade de TRACP no esfregaço periférico ou na biópsia/aspirado de medula óssea tem sido usada rotineiramente para confirmar o diagnóstico de LCP. No entanto, hoje em dia foi substituída pela imunofenotipagem.[24]</li> </ul>	<b>positiva</b>
<b>tomografia computadorizada (TC) do abdome</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os exames por imagem não são necessários, exceto nas formas mais leves da doença, nas quais a tomografia computadorizada (TC) pode ser usada para detectar organomegalia leve e adenopatia.[17] [25] A TC pode detectar adenopatia interna em aproximadamente 15% dos pacientes.[25]</li> </ul>	<b>esplenomegalia ou linfadenopatia</b>

## Novos exames

Exame	Resultado
<b>teste genético/molecular</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vários estudos relataram anomalias cromossômicas e genéticas na LCP que podem incluir trissomia do cromossomo 5, trissomia do cromossomo 12 e deleção envolvendo 5q13 ou mutação de p53.[14] [15] [16] Os resultados de um estudo relataram mutações no BRAF V600E em quase todos os pacientes com LCP clássica.[4]</li> </ul>	<b>positivo para mutações BRAF V600E</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Leucemia linfocítica crônica (LLC)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clinicamente, a LLC e a LCP podem ser indistinguíveis.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Normalmente, a célula B anormal na LLC tem coloração positiva para o antígeno CD5, o qual raramente é expresso na LCP. O antígeno CD103, que costuma ser expresso na LCP, não é expresso na LLC.[24] [30] Normalmente, as células da LCP têm coloração negativa para o antígeno CD23, que costuma ser expressado nas células da LLC.</li> </ul>
<b>Linfoma de células do manto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clinicamente, linfoma de células do manto e LCP são indistinguíveis.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A superexpressão de ciclina D1 devida à translocação do cromossomo t(11;14) é uma característica do linfoma de células do manto. No entanto, a expressão fraca de ciclina D1 também pode ser detectada na LCP.[1] [26] [31] Normalmente, a célula B anormal no linfoma de células do manto tem coloração positiva para o antígeno CD5, o qual raramente é expresso na LCP.</li> </ul>
<b>Leucemia pró-linfocítica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clinicamente, leucemia pró-linfocítica e LCP são indistinguíveis.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leucemia pró-linfocítica é diferenciada de LCP por uma elevação significativa da contagem leucocitária, diferente de pancitopenia, junto com a morfologia distinta dos pró-linfócitos no exame histológico.[24] [31]</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Linfoma de zona marginal esplênico (LZME)/linfoma esplênico com linfócitos vilosos (LELV)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clínica e morfologicamente, LCP e LZME/LELV podem ser indistinguíveis.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>As células de LZME/LELV não exibem positividade para a fosfatase ácida tartarato-resistente (TRACP), e os infiltrados na medula óssea são acentuadamente demarcados. O perfil de imunofenótipo exhibe coloração negativa para CD103, CD27 e CD25.[24] [31] CD11c normalmente é expresso na leucemia linfocítica crônica de células B (B-LLC), linfoma de zona marginal esplênico e LCP, embora a intensidade da expressão seja 30 vezes maior na LCP que na B-LLC e no LZME/LELV.[24] A anexina A1 é negativa no LZME/LELV, enquanto é positiva na LCP.</li> </ul>
<b>Anemia aplásica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clinicamente, anemia aplásica e LCP são indistinguíveis.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os médicos devem ter conhecimento do diagnóstico errôneo de anemia aplásica devido a um aspirado de medula óssea seco com medula óssea hipocelular. A imunocoloração para antígenos de célula B é essencial e pode exigir imunofenotipagem mais específica para a LCP.[1]</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Variante da leucemia de células pilosas (LCP-v)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os pacientes normalmente se apresentam com leucocitose com uma contagem leucocitária de aproximadamente 35,000 por microlitro. A esplenomegalia é comum.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Geneticamente distinta da LCP pelo fato de as mutações BRAF V600E estarem ausentes na LCP-v.[4] Ao contrário do que acontece na LCP, a contagem absoluta de monócitos geralmente é normal, e as células não têm vários antígenos importantes observados na LCP: CD25, anexina A1, CD123, CD25; as células também são negativas para TRACP. No entanto, as células da LCP-v podem ser positivas para DVA.44 (CD72), CD11c, antígenos de pancélula B, CD103 e FMC7, e expressam imunoglobulina de superfície monotípica. Normalmente, CD103 é expresso com pouca frequência e CD11c quase sempre é positivo.[13] Os pacientes com LCP-v não costumam responder tão bem ao tratamento padrão da LCP.</li> </ul>

## Abordagem passo a passo do tratamento

Apesar da disponibilidade de terapias potentes para o tratamento da leucemia de células pilosas (LCP), a doença não é considerada curável neste momento. O tratamento visa o alívio dos sintomas e citopenias e o prolongamento da sobrevida livre de doença. Os análogos da purina substituíram amplamente as terapias tradicionais (esplenectomia, alfainterferona), embora essas últimas continuem tendo um papel importante em determinadas circunstâncias (por exemplo, sintomas abdominais ou ruptura esplênica, trombocitopenia grave, ausência de resposta à terapia análoga com purina). Para fins de tratamento, os pacientes podem ser classificados como assintomáticos ou sintomáticos.

### Doença assintomática

Muitos pacientes permanecem assintomáticos por meses ou até anos após a confirmação do diagnóstico, sem necessidade de intervenção terapêutica.<sup>[32]</sup> O tratamento precoce não parece ter nenhum benefício explícito. No entanto, é necessário monitoramento rigoroso para identificar a progressão da doença em tempo hábil.

### Doença sintomática: tratamento inicial

As indicações para o tratamento incluem a presença de citopenias significativas (contagem absoluta de neutrófilos  $<1 \times 10^9/L$  [1000/microlitro]; contagem plaquetária  $<100,000/\text{microlitro}$ ) com infecções repetidas, anemia sintomática, esplenomegalia ou adenopatia, além da presença de sintomas constitucionais (febre, sudorese noturna ou fadiga).

Análogos da purina

- Os análogos da purina (cladribina e pentostatina) são o tratamento de primeira linha para a LCP.
- O risco de infecções em pacientes com neutropenia e monocitopenia é alto; portanto, deve-se fazer uma investigação diagnóstica minuciosa, com o devido tratamento das infecções, antes de iniciar o tratamento com análogos da purina.<sup>[13] [33] [34]</sup>
- A pentostatina e a cladribina demonstraram altas taxas de resposta completa e prolongamento da sobrevida livre de doença na LCP.<sup>1[B]Evidence 2[B]Evidence</sup> Os dois agentes parecem ter eficácia comparável em termos de taxas de resposta completa e sobrevida,<sup>[61]</sup> mas eles não foram comparados frente a frente em ensaios clínicos prospectivos. No entanto, alguns médicos preferem a cladribina à pentostatina por causa de sua facilidade relativa de administração, principalmente quando a via de administração subcutânea é utilizada.<sup>[13] [26] [31] [62]</sup>
- Uma importante meta da estratégia de tratamento é avaliar se a resposta do paciente é completa ou parcial. A resposta completa é definida como ausência de células pilosas no sangue periférico e na medula óssea, junto com uma contagem sanguínea normal (exceto linfopenia, que é um efeito colateral esperado do tratamento com análogos da purina). A resposta parcial é definida como a normalização das contagens sanguíneas (isto é, ausência de citopenias), melhora mínima de 50% na organomegalia e na infiltração da medula óssea, e ausência de células pilosas circulantes.<sup>[13]</sup>
- Se for usada a cladribina, a resposta ao tratamento é monitorada por hemograma completo semanal, seguido por aspirado de medula óssea e biópsia aos 3 a 6 meses após o tratamento, embora algumas diretrizes recomendem 4 a 6 meses.<sup>[13] [26] [62]</sup> Se for usada a pentostatina, recomenda-se repetir a biópsia da medula óssea após 8 a 9 ciclos quando o hemograma completo estiver normalizado (embora a linfopenia persista). Se for obtida resposta completa com a pentostatina, recomendam-se 1 ou 2 doses adicionais de pentostatina.<sup>[13]</sup>



- Segundo relatos, a taxa de resposta global após a terapia inicial com o análogo da purina é de até 96%, com taxa de resposta completa de 82% e taxa de resposta parcial de 14%.<sup>[63]</sup> Pacientes que apresentam resposta parcial devem continuar a terapia com análogo da purina até obterem resposta completa.<sup>[13]</sup> O tratamento com rituximabe, simultaneamente com ou após o tratamento com o análogo da purina, pode ajudar o paciente a atingir a resposta completa.<sup>[13]</sup>

## Doença recidivante ou refratária

Se a biópsia da medula óssea não mostrar nenhuma resposta 3 a 6 meses após o tratamento inicial, será importante reavaliar a precisão do diagnóstico original, pois a maioria dos pacientes com LCP responde ao tratamento inicial com um análogo da purina.<sup>[63]</sup>

No entanto, aproximadamente 30% a 40% dos pacientes com LCP apresentam recidiva após o tratamento inicial.<sup>[64]</sup> <sup>[65]</sup> Em geral, é possível repetir o mesmo análogo da purina que foi usado inicialmente; com a mudança do análogo da purina obtêm-se resultados semelhantes. Se o mesmo agente for usado, aproximadamente 71% dos pacientes obterão resposta completa, enquanto 68% dos pacientes obterão resposta completa se houver mudança para um análogo da purina alternativo.<sup>[32]</sup> <sup>[66]</sup> Uma recomendação, se a duração da resposta for curta (isto é, <2 anos), é usar o análogo da purina alternativo e, se for maior (isto é, ≥2 anos), repetir o tratamento usando o mesmo agente.<sup>[13]</sup>

Outras opções de tratamento para pacientes com LCP recidivante ou refratária incluem um ensaio clínico, rituximabe, alfainterferona ou novos agentes direcionados. A esplenectomia é uma opção, porém reservada a pacientes com determinados sintomas graves.

### Ensaio clínico

- A participação em ensaios clínicos pode ser considerada para pacientes com recidiva precoce (ou seja, <2 anos depois de atingir resposta completa à terapia inicial).

### Rituximabe

- O rituximabe (um anticorpo monoclonal anti-CD20) tem demonstrado eficácia em pacientes com LCP recidivante ou refratária quando usado como monoterapia (taxa de resposta global variando de 25% a 80%) e quando combinado com um análogo da purina (taxa de resposta completa de 89%).<sup>[67]</sup> <sup>3[C]</sup> [Evidence](#)

### Alfainterferona

- A alfainterferona pode ser considerada para pacientes com recidiva precoce (ou seja, <2 anos depois de atingir resposta completa à terapia inicial). No entanto, ela é raramente usada, pois induz respostas parciais na maioria dos pacientes, mas, geralmente, não se obtém resposta completa.
- Uma síndrome do tipo gripe (influenza), consistindo em febre, mal-estar e mialgias, é um efeito colateral comum (mas sem risco de vida) associado a sua utilização.<sup>[32]</sup> <sup>[66]</sup>

### Novos agentes direcionados

- O vemurafenibe (um inibidor de BRAF) pode ser usado off-label em pacientes com recidiva precoce (ou seja, <2 anos depois de atingir resposta completa à terapia inicial) ou se houver progressão da doença após outros tratamentos para uma doença recidivante ou refratária. A mutação de BRAF V600E está presente em todos os casos de LCP.<sup>[4]</sup> Em dois ensaios de

fase II separados, realizados na Itália e nos EUA, o vemurafenibe demonstrou taxa de resposta global de 96% (taxa de resposta completa de 35%) e 100% (taxa de resposta completa de 42%), respectivamente, em pacientes com LCP recidivante ou refratária.[73] Diversos relatos de caso reportaram remissão clínica completa com o uso de vemurafenibe.[74] [75] [76] [77] [78] [79]

- O moxetumomab pasudotox (um anticorpo monoclonal anti-CD22 conjugado com uma citotoxina) é um tratamento pioneiro aprovado para pacientes com LCP recidivante ou refratária que não obtiveram sucesso em pelo menos dois tratamentos sistêmicos prévios (inclusive com um análogo da purina). Em um ensaio de fase III com a participação de pacientes com LCP recidivante ou refratária que haviam recebido pré-tratamento intenso, o moxetumomab pasudotox demonstrou taxa de resposta completa duradoura de 30% (proporção de pacientes que obtiveram resposta completa com manutenção da remissão hematológica por mais de 180 dias).[80] A síndrome do extravasamento capilar e a síndrome hemolítico-urêmica são efeitos adversos graves e com possível risco de vida. O tratamento deve ser descontinuado se ocorrerem esses efeitos adversos.

#### Esplenectomia

- A esplenectomia é usada em raros casos de esplenomegalia maciça, ruptura esplênica ou trombocitopenia acentuada que impeça a quimioterapia.

## Cuidados de suporte

Cuidados de suporte com antibióticos, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), administração de hemoderivados irradiados e fatores estimuladores de colônias de granulócitos (G-CSF) podem ter alguma função na terapia da LCP.

- Se for detectada febre de 38 °C (100.5 °F) ou mais enquanto o paciente estiver neutropênico, recomenda-se uma investigação completa, incluindo hemoculturas, uroculturas, radiografia torácica e tratamento empírico com antibióticos, de acordo com as diretrizes institucionais.
- Caso as culturas sejam negativas para infecção, alguns especialistas recomendam usar naproxeno para alívio dos sintomas.[26] Deve-se tomar cuidado, no entanto, para evitar mascarar a febre associada à infecção.
- Como pode ocorrer doença do enxerto contra o hospedeiro associada a transfusão em pacientes que são tratados com análogos da purina, é recomendado que todos os hemoderivados sejam irradiados antes da transfusão pelo resto da vida do paciente.[13] [81]
- G-CSF recombinante (ou filgrastim) pode ser útil em alguns pacientes para tratar neutropenia associada ao tratamento com cladribina. No entanto, o uso rotineiro de G-CSF não é recomendado porque não foi comprovado que ele tenha algum efeito significativo nos desfechos de saúde.[32]
- Para evitar infecções por pneumocystis e reativação de herpes, o tratamento com sulfametoxazol/trimetoprima e aciclovir também é recomendado.[13]

## Doença residual mínima

A ação recomendada é a observação. A maioria dos pacientes com LCP responde ao tratamento inicial com análogos da purina. Em alguns casos, a doença residual mínima pode ser evidente:

- A doença residual mínima é detectada por meio de exame das biópsias de medula óssea pós-tratamento.
- Aproximadamente, de 13% a 51% dos pacientes que estão em remissão hematológica completa têm doença residual mínima.

- Não existem evidências definitivas relacionadas à presença de doença residual mínima como preditor de recidiva.
- Não é recomendado tratar a doença residual mínima porque nem todos os pacientes têm recorrência[66] e não se sabe se os benefícios do tratamento superam a toxicidade do tratamento.

## Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. ( ver [Aviso legal](#) )

Agudo		( resumo )
<b>sintomático: sem ruptura esplênica ou esplenomegalia maciça ou trombocitopenia acentuada que impeça a quimioterapia</b>		
■ <b>apresentação inicial</b>	1a	análogo da purina
	adjunto	terapia de suporte
■ <b>doença recidivante ou refratária</b>	1a	repetição de tratamento com análogo da purina
	adjunto	rituximabe
	adjunto	terapia de suporte
	2a	ensaio clínico
	adjunto	terapia de suporte
	2a	rituximabe
	adjunto	terapia de suporte
	2a	alfainterferona
	adjunto	terapia de suporte
	3a	vemurafenibe
	adjunto	terapia de suporte
	3a	moxetumomabe pasudotox
	adjunto	terapia de suporte
<b>sintomático: com ruptura esplênica ou esplenomegalia maciça ou trombocitopenia acentuada que impeça a quimioterapia</b>		
■ <b>com sintomas persistentes pós-esplenectomia</b>	1a	esplenectomia + cuidados de suporte
	mais	análogo da purina

Agudo ( resumo )	
.....	adjunto      terapia de suporte

Em curso ( resumo )	
doença assintomática ou doença residual mínima após o tratamento	
.....	1a      observação

# Opções de tratamento

## Agudo

sintomático: sem ruptura esplênica ou esplenomegalia maciça ou trombocitopenia acentuada que impeça a quimioterapia

### ■ apresentação inicial

1a

### análogo da purina

#### Opções primárias

» [cladribina](#): consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

#### OU

» [pentostatina](#): consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

» O tratamento visa o alívio dos sintomas e citopenias e o prolongamento da sobrevida livre de doença.

» As indicações para o tratamento incluem a presença de citopenias significativas (contagem absoluta de neutrófilos  $<1 \times 10^9/L$  [1000/microlitro]; contagem plaquetária  $<100,000/microlitro$ ) com infecções repetidas, anemia sintomática, esplenomegalia ou adenopatia, além da presença de sintomas constitucionais (febre, sudorese noturna ou fadiga).

» Os análogos da purina (cladribina e pentostatina) são a terapia de primeira linha para a LCP. Eles substituíram a esplenectomia como tratamento de primeira escolha, exceto em casos raros de ruptura esplênica ou esplenomegalia maciça.

» O risco de infecções em pacientes com neutropenia e monocitopenia é alto; portanto, deve-se fazer uma investigação diagnóstica minuciosa, com o devido tratamento das infecções, antes de iniciar o tratamento com análogos da purina.[13] [33] [34]

» Devido à facilidade de administração, alguns médicos preferem um único ciclo de cladribina2[B]Evidence à pentostatina, principalmente quando é utilizada a via de administração subcutânea.[13] [32] [66] 1[B]Evidence

## Agudo

- » Se for usada a cladribina, a resposta ao tratamento é monitorada por hemograma completo semanal, seguido por aspirado de medula óssea e biópsia aos 3 a 6 meses após o tratamento, embora algumas diretrizes recomendem 4 a 6 meses.[13] [26] [62]
- » Se for usada a pentostatina, recomenda-se repetir a biópsia da medula óssea após 8 a 9 ciclos quando o hemograma completo estiver normalizado (embora a linfopenia persista). Se for obtida resposta completa com a pentostatina, recomendam-se 1 ou 2 doses adicionais de pentostatina.[13]
- » Uma importante meta da estratégia de tratamento é avaliar se a resposta do paciente é completa ou parcial. As taxas de resposta completa e parcial após a terapia inicial com um análogo da purina são de aproximadamente 82% e 14%, respectivamente.[63] Pacientes que apresentam resposta parcial devem continuar a terapia com análogo da purina até obterem resposta completa.[13]
- » Se a biópsia da medula óssea não mostrar nenhuma resposta 3 a 6 meses após o tratamento inicial, será importante reavaliar a precisão do diagnóstico original, pois a maioria dos pacientes com LCP responde ao tratamento inicial com um análogo da purina.[63]

### adjunto terapia de suporte

- » Cuidados de suporte com antibióticos, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) caso as culturas sejam negativas, administração de hemoderivados irradiados e fatores estimuladores de colônias de granulócitos (G-CSFs) podem ter alguma função na terapia da LCP.
- » Em aproximadamente 40% dos pacientes, o tratamento com cladribina em pacientes com LCP é complicado pela ocorrência de febre neutropênica. Se for detectada febre de 38 °C (100.5 °F) ou mais enquanto o paciente estiver neutropênico, recomenda-se uma investigação completa, incluindo hemoculturas, uroculturas, radiografia torácica e tratamento empírico com antibióticos, de acordo com as diretrizes institucionais.
- » Caso as culturas sejam negativas para infecção após o tratamento com cladribina, alguns autores recomendam usar um AINE, como o naproxeno, para alívio dos sintomas.[26]

## Agudo

### doença recidivante ou refratária

1a

No entanto, deve-se tomar cuidado para evitar mascarar a febre associada à infecção.

» Como pode ocorrer doença do enxerto contra o hospedeiro associada a transfusão em pacientes que são tratados com análogos da purina, é recomendado que hemoderivados irradiados sejam transfundidos pelo resto da vida do paciente para evitar essa complicação.[13] [81]

» G-CSF recombinante, também conhecido como filgrastim, pode ser útil em alguns pacientes para tratar neutropenia associada ao tratamento com cladribina. No entanto, o uso rotineiro de G-CSF não é recomendado porque não foi comprovado que ele tenha algum efeito significativo nos desfechos de saúde.[32]

» Para evitar infecções por pneumocystis e reativação de herpes, o tratamento com sulfametoxazol/trimetoprima e aciclovir também é recomendado.[13]

#### repetição de tratamento com análogo da purina

##### Opções primárias

» **cladribina**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

##### OU

» **pentostatina**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

» Aproximadamente 30% a 40% dos pacientes com LCP apresentam recidiva após o tratamento inicial. Dependendo da duração da resposta, é possível repetir o mesmo análogo da purina que foi usado inicialmente. Uma recomendação, se a duração da resposta for curta (isto é, <2 anos), é usar o análogo da purina alternativo e, se for maior (isto é, ≥2 anos), repetir o tratamento usando o mesmo agente.[13] Se o mesmo agente for usado, aproximadamente 71% dos pacientes obterão resposta completa, enquanto 68% dos pacientes obterão resposta completa se houver mudança para um análogo da purina alternativo.[32] [66]

» O risco de infecções em pacientes com neutropenia e monocitopenia é alto; portanto, deve-se fazer uma investigação diagnóstica minuciosa, com o devido tratamento das

## Agudo

### adjunto

infecções, antes de iniciar o tratamento com análogos da purina.[13] [33] [34]

#### rituximabe

#### Opções primárias

» **rituximabe**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

» O rituximabe (um anticorpo monoclonal anti-CD20) combinado com um análogo da purina tem demonstrado eficácia em pacientes com LCP recidivante (taxa de resposta completa de 89%).[67]

### adjunto

#### terapia de suporte

» Cuidados de suporte com antibióticos, AINEs (se as culturas forem negativas), administração de hemoderivados irradiados e G-CSF podem ter alguma função na terapia de LCP.

» Em aproximadamente 40% dos pacientes, o tratamento com cladribina em pacientes com LCP é complicado pela ocorrência de febre neutropênica. Se for detectada febre de 38 °C (100.5 °F) ou mais enquanto o paciente estiver neutropênico, recomenda-se uma investigação completa, incluindo hemoculturas, uroculturas, radiografia torácica e tratamento empírico com antibióticos, de acordo com as diretrizes institucionais.

» Caso as culturas sejam negativas para infecção após o tratamento com cladribina, alguns autores recomendam usar um AINE, como o naproxeno, para alívio dos sintomas.[26] No entanto, deve-se tomar cuidado para evitar mascarar a febre associada à infecção.

» Como pode ocorrer doença do enxerto contra o hospedeiro associada a transfusão em pacientes que são tratados com análogos da purina, é recomendado que hemoderivados irradiados sejam transfundidos pelo resto da vida do paciente para evitar essa complicação.[13] [81]

» G-CSF recombinante, também conhecido como filgrastim, pode ser útil em alguns pacientes para tratar neutropenia associada ao tratamento com cladribina. No entanto, seu uso rotineiro não é recomendado porque não foi comprovado que o G-CSF tenha algum efeito significativo nos desfechos de saúde.[32]

» Para evitar infecções por pneumocystis e reativação de herpes, o tratamento com



## Agudo

sulfametoxazol/trimetoprima e aciclovir também é recomendado.[13]

### 2a ensaio clínico

» A participação em ensaios clínicos pode ser considerada para pacientes com recidiva precoce (ou seja, <2 anos depois de atingir resposta completa à terapia inicial).

### adjunto terapia de suporte

» Cuidados de suporte com antibióticos, AINEs (se as culturas forem negativas), administração de hemoderivados irradiados e G-CSF podem ter alguma função na terapia de LCP.

» Para evitar infecções por pneumocystis e reativação de herpes, o tratamento com sulfametoxazol/trimetoprima e aciclovir também é recomendado.[13]

### 2a rituximabe

#### Opções primárias

» **rituximabe**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

» A monoterapia com rituximabe tem demonstrado eficácia em pacientes com LCP recidivante ou refratária (taxa de resposta global variando de 25% a 80%).3[C]Evidence

### adjunto terapia de suporte

» Cuidados de suporte com antibióticos, AINEs (se as culturas forem negativas), administração de hemoderivados irradiados e G-CSF podem ter alguma função na terapia de LCP.

» Para evitar infecções por pneumocystis e reativação de herpes, o tratamento com sulfametoxazol/trimetoprima e aciclovir também é recomendado.[13]

### 2a alfainterferona

#### Opções primárias

» **alfainterferona 2a**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

#### OU

» **alfainterferona 2b**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

## Agudo

» A alfainterferona pode ser considerada para pacientes com recidiva precoce (ou seja, <2 anos depois de atingir resposta completa à terapia inicial). No entanto, ela é raramente usada.

» A alfainterferona induz respostas parciais na maioria dos pacientes. Geralmente, não se obtém resposta completa.

» A síndrome do tipo gripe (influenza), que consiste em febre, mal-estar e mialgias, são sintomas comuns, mas sem risco de vida, associados ao uso de alfainterferona.[32] [66]

### adjunto **terapia de suporte**

» Cuidados de suporte com antibióticos, AINEs (se as culturas forem negativas), administração de hemoderivados irradiados e G-CSF podem ter alguma função na terapia de LCP.

» Para evitar infecções por pneumocystis e reativação de herpes, o tratamento com sulfametoxazol/trimetoprima e aciclovir também é recomendado.[13]

### 3a **vemurafenibe**

#### **Opções primárias**

» **vemurafenibe**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

» O vemurafenibe (um inibidor de BRAF) pode ser usado off-label em pacientes com recidiva precoce (ou seja, <2 anos depois de atingir resposta completa à terapia inicial) ou se outros tratamentos para a doença recidivante ou refratária fracassarem.

» A mutação de BRAF V600E está presente em todos os casos de LCP.[4]

» Em dois ensaios de fase II separados, realizados na Itália e nos EUA, o vemurafenibe demonstrou taxa de resposta global de 96% (taxa de resposta completa de 35%) e 100% (taxa de resposta completa de 42%), respectivamente, em pacientes com LCP recidivante ou refratária.[73] Diversos relatos de caso reportaram remissão clínica completa com o uso de vemurafenibe.[74] [75] [76] [77] [78] [79]

### adjunto **terapia de suporte**

» Cuidados de suporte com antibióticos, AINEs (se as culturas forem negativas), administração

## Agudo

de hemoderivados irradiados e G-CSF podem ter alguma função na terapia de LCP.

» Para evitar infecções por pneumocystis e reativação de herpes, o tratamento com sulfametoxazol/trimetoprima e aciclovir também é recomendado.[13]

3a

**moxetumomabe pasudotox**

### Opções primárias

» **moxetumomabe pasudotox**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

» O moxetumomab pasudotox (um anticorpo monoclonal anti-CD22 conjugado com uma citotoxina) é um tratamento pioneiro aprovado para pacientes com LCP recidivante ou refratária que não obtiveram sucesso em pelo menos dois tratamentos sistêmicos prévios.

» Em um ensaio de fase III com a participação de pacientes com LCP recidivante ou refratária que haviam recebido pré-tratamento intenso, o moxetumomab pasudotox demonstrou taxa de resposta completa duradoura de 30% (proporção de pacientes que obtiveram resposta completa com manutenção da remissão hematológica por mais de 180 dias).[80]

» A síndrome do extravasamento capilar e a síndrome hemolítico-urêmica são efeitos adversos graves e com possível risco de vida. O tratamento deve ser descontinuado se ocorrerem esses efeitos adversos.

adjunto

**terapia de suporte**

» Cuidados de suporte com antibióticos, AINEs (se as culturas forem negativas), administração de hemoderivados irradiados e G-CSF podem ter alguma função na terapia de LCP.

» Para evitar infecções por pneumocystis e reativação de herpes, o tratamento com sulfametoxazol/trimetoprima e aciclovir também é recomendado.[13]

**sintomático: com ruptura esplênica ou esplenomegalia maciça ou trombocitopenia acentuada que impeça a quimioterapia**

**sintomático: com ruptura esplênica ou esplenomegalia maciça ou trombocitopenia acentuada que impeça a quimioterapia**

1a

**esplenectomia + cuidados de suporte**

» A esplenectomia é usada em raros casos de ruptura esplênica, esplenomegalia maciça

## Agudo

com sintomas persistentes pós-esplenectomia

mais

ou trombocitopenia acentuada que impeça a quimioterapia.

» A esplenectomia aumenta as contagens de leucócitos, eritrócitos e plaquetas, embora metade dos pacientes precise de terapia sistêmica após a esplenectomia devido a citopenia progressiva.[32] [66]

» Se a esplenectomia for considerada, o paciente deverá ser vacinado para minimizar o risco de infecções por *Pneumococcus*, *Haemophilus influenza* tipo b e *Neisseria meningitidis*. [82] Os benefícios da esplenectomia talvez não sejam aparentes por até 6 meses. Durante esse período, o médico não deve considerar outras terapias.[13]

» Cuidados de suporte com antibióticos/ antivirais, AINEs (se as culturas forem negativas), administração de hemoderivados irradiados pelo resto da vida do paciente e G-CSF podem ter alguma função na terapia de LCP.[13]

**análogo da purina**

### Opções primárias

» **cladribina**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

**OU**

» **pentostatina**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

» O objetivo do tratamento é aliviar os sintomas e as citopenias.

» As indicações para o tratamento incluem a presença de citopenias significativas (contagem absoluta de neutrófilos  $<1 \times 10^9/L$  [1000/ microlitro]; contagem plaquetária  $<100,000/$  microlitro) com infecções repetidas, anemia sintomática, esplenomegalia ou adenopatia, além da presença de sintomas constitucionais (febre, sudorese noturna ou fadiga).

» O risco de infecções em pacientes com neutropenia e monocitopenia é alto; portanto, deve-se fazer uma investigação diagnóstica minuciosa, com o devido tratamento das infecções, antes de iniciar o tratamento com análogos da purina.[13] [33] [34]

## Agudo

- » Devido à facilidade de administração, alguns médicos preferem um único ciclo de cladribina [2\[B\]Evidence](#) à pentostatina, principalmente quando é utilizada a via de administração subcutânea. [\[13\]](#) [\[32\]](#) [\[66\]](#) [1\[B\]Evidence](#)
- » Se for usada a cladribina, a resposta ao tratamento é monitorada por hemograma completo semanal, seguido por aspirado de medula óssea e biópsia aos 3 a 6 meses após o tratamento, embora algumas diretrizes recomendem 4 a 6 meses. [\[13\]](#) [\[26\]](#) [\[62\]](#)
- » Se for usada a pentostatina, recomenda-se repetir a biópsia da medula óssea após 8 a 9 ciclos quando o hemograma completo estiver normalizado (embora a linfopenia persista). Se for obtida resposta completa com a pentostatina, recomendam-se 1 ou 2 doses adicionais de pentostatina. [\[13\]](#)
- » Uma importante meta da estratégia de tratamento é avaliar se a resposta do paciente é completa ou parcial. As taxas de resposta completa e parcial após a terapia inicial com um análogo da purina são de aproximadamente 82% e 14%, respectivamente. [\[63\]](#) Pacientes que apresentam resposta parcial devem continuar a terapia com análogo da purina até obterem resposta completa. [\[13\]](#)
- » Se a biópsia da medula óssea não mostrar nenhuma resposta 3 a 6 meses após o tratamento inicial, será importante reavaliar a precisão do diagnóstico original, pois a maioria dos pacientes com LCP responde ao tratamento inicial com um análogo da purina. [\[63\]](#)

### adjunto terapia de suporte

- » Cuidados de suporte com antibióticos, AINEs (se as culturas forem negativas), administração de hemoderivados irradiados e G-CSF podem ter alguma função na terapia de LCP. Em aproximadamente 40% dos pacientes, o tratamento com cladribina em pacientes com LCP é complicado pela ocorrência de febre neutropênica. Se for detectada febre de 38 °C (100.5 °F) ou mais enquanto o paciente estiver neutropênico, recomenda-se uma investigação completa, incluindo hemoculturas, uroculturas, radiografia torácica e tratamento empírico com antibióticos, de acordo com as diretrizes institucionais.
- » Caso as culturas sejam negativas para infecção após o tratamento com cladribina,

## Agudo

alguns autores recomendam usar um AINE, como o naproxeno, para alívio dos sintomas.[26] No entanto, deve-se tomar cuidado para evitar mascarar a febre associada à infecção.

» Como pode ocorrer doença do enxerto contra o hospedeiro associada à transfusão em pacientes que são tratados com análogos da purina, é recomendado que hemoderivados irradiados sejam transfundidos pelo resto da vida do paciente para evitar essa complicação.[13] [81]

» G-CSF recombinante (ou filgrastim) pode ser útil em alguns pacientes para tratar neutropenia associada ao tratamento com cladribina. No entanto, o uso rotineiro de G-CSF não é recomendado porque não foi comprovado que ele tenha algum efeito significativo nos desfechos de saúde.[32]

» Para evitar infecções por pneumocystis e reativação de herpes, o tratamento com sulfametoxazol/trimetoprima e aciclovir também é recomendado.[13]

## Em curso

### doença assintomática ou doença residual mínima após o tratamento

#### 1a observação

» Os pacientes com LCP que são assintomáticos não precisam de tratamento. Muitos pacientes permanecem assintomáticos por meses ou anos após a confirmação do diagnóstico, sem necessidade de terapia.[32] O tratamento precoce não parece ter nenhum benefício explícito.

» A doença residual mínima é detectada por meio de exame das biópsias de medula óssea pós-tratamento. Aproximadamente, de 13% a 51% dos pacientes que estão em remissão hematológica completa têm doença residual mínima. Não existem evidências definitivas relacionadas à presença de doença residual mínima como preditor de recidiva. Portanto, não é recomendado tratar a doença residual mínima porque nem todos os pacientes têm recorrência.[66]

» Os pacientes devem ser monitorados rigorosamente para identificar a progressão da doença em tempo hábil.

## Novidades

### **Imunotoxina LMB-2**

A imunotoxina LMB-2 (um anticorpo monoclonal anti-CD25 conjugado com uma citotoxina) está sob investigação para pacientes que apresentam recidiva ou não respondem à terapia convencional para a LCP.[32] [66] [83]

### **Ibrutinibe**

O ibrutinibe (um inibidor da tirosina quinase de Bruton) está sendo avaliado atualmente como monoterapia para o tratamento da LCP recidivante.[84]

### **Transplante alogênico de células hematopoéticas**

O transplante alogênico de células-tronco pode desempenhar um papel em pacientes com múltiplas recidivas pré-tratados intensivamente e que são refratários a terapias como análogos da purina.[62]

## Recomendações

### Monitoramento

Após o tratamento inicial, os pacientes podem permanecer em remissão por longos períodos (>10 anos) e levar uma vida normal. No entanto, a leucemia de células pilosas (LCP) é considerada uma doença incurável. Desse modo, os pacientes devem ser monitorados rigorosamente quanto à recorrência da doença. Além disso, os sobreviventes de longo prazo apresentam aumento do risco de malignidades secundárias, o que deve ser considerado durante o acompanhamento desses pacientes.

### Instruções ao paciente

Se os pacientes notarem algum sintoma de desconforto abdominal, febre, fadiga ou sangramento, recomenda-se uma consulta imediata com o médico. Recomenda-se seguir uma dieta saudável e manter uma higiene regular.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>imunossupressão</b>	<b>curto prazo</b>	<b>alta</b>
Causada por uma redução no número de linfócitos imunocompetentes, bem como pela inibição da ativação dos linfócitos. O tratamento com análogos da purina resulta no aumento de infecções precoces e tardias.[64] [86] Embora a adição de filgrastim, um fator estimulador de colônias de granulócitos recombinante, antes e depois da terapia com cladribina, aumente a recuperação da neutropenia, ela não reduz a duração da febre, a taxa de hospitalização nem o uso de antibióticos.[86] [87] Portanto, não se recomenda o uso rotineiro de fatores de crescimento para o tratamento de imunossupressão.		
<b>infecções</b>	<b>curto prazo</b>	<b>alta</b>
Febre neutropênica estéril ocorre em aproximadamente 40% dos pacientes com leucemia de células pilosas (LCP) submetidos ao tratamento com cladribina.[47] Aproximadamente 13% dos pacientes com LCP têm infecções com cultura positiva.[88] Os pacientes com LCP e infecção com cultura positiva são tratados de acordo com as diretrizes institucionais para o tratamento de pacientes com febre neutropênica. Ainda não está claro se o uso profilático de antibióticos pode reduzir a frequência de complicações infecciosas. Devido à alta frequência de episódios infecciosos na LCP, alguns autores sugerem o uso profilático de antibióticos, como sulfametoxazol/trimetoprima, e de antivirais, como aciclovir ou valaciclovir.[13] [89]		
<b>neoplasias secundárias</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
Os pacientes com LCP apresentam aumento do risco de malignidades secundárias. Aproximadamente 30% dos pacientes com sobrevida de longo prazo desenvolverão tumores secundários.[90]		



## Prognóstico

O tratamento com análogos da purina melhorou muito a sobrevida livre de doença dos pacientes com leucemia de células pilosas (LCP).<sup>[81] [85]</sup> A maioria dos pacientes com LCP (aproximadamente 96%) responde à terapia inicial com análogos da purina.<sup>[63]</sup> No entanto, aproximadamente 30% a 40% dos pacientes com LCP apresentam recidiva após o tratamento inicial.<sup>[64] [65]</sup> A maioria dos pacientes com LCP pode esperar uma sobrevida de 10 anos ou mais após o diagnóstico.<sup>[46] [35] [64]</sup>

## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### Hairy cell leukaemia

**Publicado por:** European Society for Medical Oncology

**Última publicação em:**  
2015

#### Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia and hairy cell leukaemia variant

**Publicado por:** British Society for Haematology

**Última publicação em:**  
2012

### América do Norte

#### NCCN clinical practice guidelines in oncology: hairy cell leukemia

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**Última publicação em:**  
2018

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### Hairy cell leukaemia

**Publicado por:** European Society for Medical Oncology

**Última publicação em:**  
2015

#### Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia and hairy cell leukaemia variant

**Publicado por:** British Society for Haematology

**Última publicação em:**  
2012

### América do Norte

#### NCCN clinical practice guidelines in oncology: hairy cell leukemia

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**Última publicação em:**  
2018

## Nível de evidência

1. Eficácia da pentostatina como monoterapia para LCP: foi estudada em 9 estudos prospectivos [35] [36] [37] [38] [39] [40] [41] [42] [43] [44] e comparada com a alfainterferona em 2 ensaios clínicos randomizados e controlados.[35] [45] Existem evidências de alta qualidade de que a pentostatina é eficaz no tratamento de LCP no sentido de obter remissão completa (33.3% a 100.0%)[35] [37] Melhora na sobrevida e menor incapacidade em um ano: e melhorar a sobrevida global (80% com sobrevida de 10 anos).[35] É necessária uma comparação direta entre pentostatina e cladribina.  
**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
2. Eficácia da cladribina no tratamento da LCP: proveniente de 12 ensaios prospectivos de braço único nos quais as taxas de remissão completa variaram de 75% a 95%.[46] [47] [48] [36] [49] [50] [51] [52] [53] [54] [55] [56] [57] [58] [59] [60] A eficácia da cladribina não foi avaliada em ensaios clínicos randomizados e controlados. É necessária uma comparação direta entre cladribina e pentostatina.  
**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
3. Eficácia do rituximabe em pacientes com LCP recidivante ou refratária: proveniente de 5 ensaios prospectivos nos quais as taxas de resposta global variaram de 25% a 80%.[68] [69] [70] [71] [72] Ensaios clínicos randomizados e controlados são necessários para testar a eficácia do rituximabe.  
**Nível de evidência C:** Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

## Artigos principais

- Foucar K, Falini B, Catovsky D, et al. Hairy cell leukemia. In: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, vol 2, 4th ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization Press; 2008:188-90.
- Jones G, Parry-Jones N, Wilkins B, et al. Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia and hairy cell leukaemia variant\*. Br J Haematol. 2012 Jan;156(2):186-95. [Texto completo](#)
- Flinn IW, Kopecky KJ, Foucar MK, et al. Long-term follow-up of remission duration, mortality, and second malignancies in hairy cell leukemia patients treated with pentostatin. Blood. 2000 Nov 1;96(9):2981-6. [Texto completo](#)
- Dearden CE, Matutes E, Hilditch BL, et al. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukaemia after treatment with pentostatin or cladribine. Br J Haematol. 1999 Aug;106(2):515-9.
- Cassileth PA, Chevart B, Spiers AS, et al. Pentostatin induces durable remissions in hairy cell leukemia. J Clin Oncol. 1991 Feb;9(2):243-6.
- Piro LD, Carrera CJ, Carson DA, et al. Lasting remissions in hairy-cell leukemia induced by a single infusion of 2-chlorodeoxyadenosine. N Engl J Med. 1990 Apr 19;322(16):1117-21.
- Robak T, Matutes E, Catovsky D, et al. Hairy cell leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26(suppl 5):v100-7. [Texto completo](#)
- Gidron A, Tallman MS. Hairy cell leukemia: towards a curative strategy. Hematol Oncol Clin North Am. 2006 Oct;20(5):1153-62.
- Thomas DA, O'Brien S, Bueso-Ramos C, et al. Rituximab in relapsed or refractory hairy cell leukemia. Blood. 2003 Dec 1;102(12):3906-11. [Texto completo](#)

## Referências

1. Foucar K, Falini B, Catovsky D, et al. Hairy cell leukemia. In: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, vol 2, 4th ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization Press; 2008:188-90.
2. Ruiz-Arguelles GJ, Cantu-Rodriguez OG, Gomez-Almaguer D, et al. Hairy cell leukemia is infrequent in Mexico and has a geographic distribution. Am J Hematol. 1996 Aug;52(4):316-8.
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016 May 19;127(20):2375-90. [Texto completo](#)
4. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. N Engl J Med. 2011 Jun 16;364(24):2305-15. [Texto completo](#)

5. Staines A, Cartwright RA. Hairy cell leukaemia: descriptive epidemiology and a case-control study. *Br J Haematol*. 1993 Dec;85(4):714-7.
6. Bernstein L, Newton P, Ross RK. Epidemiology of hairy cell leukemia in Los Angeles County. *Cancer Res*. 1990 Jun 15;50(12):3605-9.
7. Golomb HM, Catovsky D, Golde DW. Hairy cell leukemia: a clinical review based on 71 cases. *Ann Intern Med*. 1978 Nov;89(5 Pt 1):677-83.
8. Oleske D, Golomb HM, Farber MD, Levy PS. A case-control inquiry into the etiology of hairy cell leukemia. *Am J Epidemiol*. 1985 May;121(5):675-83.
9. Cawley JC. The pathophysiology of the hairy cell. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2006 Oct;20(5):1011-21.
10. Burthem J, Cawley JC. The bone marrow fibrosis of hairy-cell leukemia is caused by the synthesis and assembly of a fibronectin matrix by the hairy cells. *Blood*. 1994 Jan 15;83(2):497-504. [Texto completo](#)
11. Basso K, Liso A, Tiacci E, et al. Gene expression profiling of hairy cell leukemia reveals a phenotype related to memory B cells with altered expression of chemokine and adhesion receptors. *J Exp Med*. 2004 Jan 5;199(1):59-68. [Texto completo](#)
12. Yam LT, Li CY, Lam KW. Tartrate-resistant acid phosphatase isoenzyme in the reticulum cells of leukemic reticuloendotheliosis. *N Engl J Med*. 1971 Feb 18;284(7):357-60.
13. Jones G, Parry-Jones N, Wilkins B, et al. Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia and hairy cell leukaemia variant\*. *Br J Haematol*. 2012 Jan;156(2):186-95. [Texto completo](#)
14. Forconi F, Sahota SS, Raspadori D, et al. Hairy cell leukemia: at the crossroad of somatic mutation and isotype switch. *Blood*. 2004 Nov 15;104(10):3312-7. [Texto completo](#)
15. Konig EA, Kusser WC, Day C, et al. p53 mutations in hairy cell leukemia. *Leukemia*. 2000 Apr;14(4):706-11.
16. Zuzel M, Cawley JC. The biology of hairy cells. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2003 Mar;16(1):1-13.
17. Hoffman MA. Clinical presentations and complications of hairy cell leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2006 Oct;20(5):1065-73.
18. Flandrin G, Sigaux F, Sebahoun G, et al. Hairy cell leukemia: clinical presentation and follow-up of 211 patients. *Semin Oncol*. 1984 Dec;11(4 suppl 2):458-71.
19. Flandrin G, Collado S. Is male predominance (4/1) in hairy cell leukaemia related to occupational exposure to ionizing radiation, benzene and other solvents? *Br J Haematol*. 1987 Sep;67(1):119-20.
20. Stewart DJ, Keating MJ. Radiation exposure as a possible etiologic factor in hairy cell leukemia (leukemic reticuloendotheliosis). *Cancer*. 1980 Oct 1;46(7):1577-80.

21. Clavel J, Conso F, Limasset JC, et al. Hairy cell leukaemia and occupational exposure to benzene. *Occup Environ Med.* 1996 Aug;53(8):533-9. [Texto completo](#)
22. Aksoy M. Chronic lymphoid leukaemia and hairy cell leukaemia due to chronic exposure to benzene: report of three cases. *Br J Haematol.* 1987 Jun;66(2):209-11.
23. Ward FT, Baker J, Krishnan J, et al. Hairy cell leukemia in two siblings. A human leukocyte antigen-linked disease? *Cancer.* 1990 Jan 15;65(2):319-21.
24. Sharpe RW, Bethel KJ. Hairy cell leukemia: diagnostic pathology. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2006 Oct;20(5):1023-49.
25. Hakimian D, Tallman MS, Hogan DK, et al. Prospective evaluation of internal adenopathy in a cohort of 43 patients with hairy cell leukemia. *J Clin Oncol.* 1994 Feb;12(2):268-72.
26. Tallman MS, Hakimian D, Peterson LC. Hairy Cell Leukemia. *Clinical oncology.* 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2004:2564-78.
27. Kraut EH, Neff JC, Bouroncle BA, et al. Immunosuppressive effects of pentostatin. *J Clin Oncol.* 1990 May;8(5):848-55.
28. Mercieca J, Matutes E, Moskovic E, et al. Massive abdominal lymphadenopathy in hairy cell leukaemia: a report of 12 cases. *Br J Haematol.* 1992 Nov;82(3):547-54.
29. Kraut EH. Clinical manifestations and infectious complications of hairy-cell leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2003 Mar;16(1):33-40.
30. Robbins BA, Ellison DJ, Spinosa JC, et al. Diagnostic application of two-color flow cytometry in 161 cases of hairy cell leukemia. *Blood.* 1993 Aug 15;82(4):1277-87. [Texto completo](#)
31. Matutes E. Immunophenotyping and differential diagnosis of hairy cell leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2006 Oct;20(5):1051-63.
32. Goodman GR, Bethel KJ, Saven A. Hairy cell leukemia: an update. *Curr Opin Hematol.* 2003 Jul;10(4):258-66.
33. Grever MR. How I treat hairy cell leukemia. *Blood.* 2010 Jan 7;115(1):21-8. [Texto completo](#)
34. Grever MR, Lozanski G. Modern strategies for hairy cell leukemia. *J Clin Oncol.* 2011 Feb 10;29(5):583-90.
35. Flinn IW, Kopecky KJ, Foucar MK, et al. Long-term follow-up of remission duration, mortality, and second malignancies in hairy cell leukemia patients treated with pentostatin. *Blood.* 2000 Nov 1;96(9):2981-6. [Texto completo](#)
36. Dearden CE, Matutes E, Hilditch BL, et al. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukaemia after treatment with pentostatin or cladribine. *Br J Haematol.* 1999 Aug;106(2):515-9.

37. Ho AD, Thaler J, Mandelli F, et al. Response to pentostatin in hairy-cell leukemia refractory to interferon-alpha. *J Clin Oncol*. 1989 Oct;7(10):1533-8.
38. Cassileth PA, Chevart B, Spiers AS, et al. Pentostatin induces durable remissions in hairy cell leukemia. *J Clin Oncol*. 1991 Feb;9(2):243-6.
39. Catovsky D, Matutes E, Talavera JG, et al. Long term results with 2'-deoxycoformycin in hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma*. 1994;14(suppl 1):109-13.
40. Johnston JB, Eisenhauer E, Corbett WE, et al. Efficacy of 2'-deoxycoformycin in hairy-cell leukemia: a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Natl Cancer Inst*. 1988 Jul 20;80(10):765-9.
41. Kraut EH, Grever MR, Bouroncle BA. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with 2'-deoxycoformycin. *Blood*. 1994 Dec 15;84(12):4061-3. [Texto completo](#)
42. Maloisel F, Benboubker L, Gardembas M, et al. Long-term outcome with pentostatin treatment in hairy cell leukemia patients: a French retrospective study of 238 patients. *Leukemia*. 2003 Jan;17(1):45-51.
43. Rafel M, Cervantes F, Beltran JM, et al. Deoxycoformycin in the treatment of patients with hairy cell leukemia: results of a Spanish collaborative study of 80 patients. *Cancer*. 2000 Jan 15;88(2):352-7. [Texto completo](#)
44. Ribeiro P, Bouaffia F, Peaud PY, et al. Long term outcome of patients with hairy cell leukemia treated with pentostatin. *Cancer*. 1999 Jan 1;85(1):65-71. [Texto completo](#)
45. Grever M, Kopecky K, Foucar MK, et al. Randomized comparison of pentostatin versus interferon alfa-2a in previously untreated patients with hairy cell leukemia: an intergroup study. *J Clin Oncol*. 1995 Apr;13(4):974-82.
46. Goodman GR, Burian C, Koziol JA, et al. Extended follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with cladribine. *J Clin Oncol*. 2003 Mar 1;21(5):891-6.
47. Juliusson G, Liliemark J. Rapid recovery from cytopenia in hairy cell leukemia after treatment with 2-chloro-2'-deoxyadenosine (CdA): relation to opportunistic infections. *Blood*. 1992 Feb 15;79(4):888-94. [Texto completo](#)
48. Chacko J, Murphy C, Duggan C, et al. Weekly intermittent 2-CdA is less toxic and equally efficacious when compared to continuous infusion in hairy cell leukaemia. *Br J Haematol*. 1999 Jun;105(4):1145-6.
49. Estey EH, Kurzrock R, Kantarjian HM, et al. Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA). *Blood*. 1992 Feb 15;79(4):882-7. [Texto completo](#)
50. Hoffman MA, Janson D, Rose E, et al. Treatment of hairy-cell leukemia with cladribine: response, toxicity, and long-term follow-up. *J Clin Oncol*. 1997 Mar;15(3):1138-42.
51. Jehn U, Bartl R, Dietzfelbinger H, et al. Long-term outcome of hairy cell leukemia treated with 2-chlorodeoxyadenosine. *Ann Hematol*. 1999 Mar;78(3):139-44.

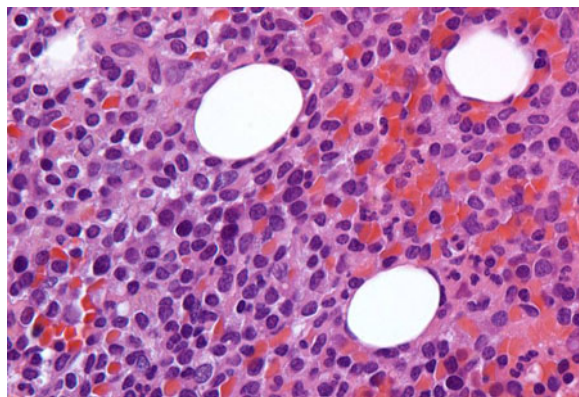
52. Juliusson G, Heldal D, Hippe E, et al. Subcutaneous injections of 2-chlorodeoxyadenosine for symptomatic hairy cell leukemia. *J Clin Oncol*. 1995 Apr;13(4):989-95.
53. Piro LD, Carrera CJ, Carson DA, et al. Lasting remissions in hairy-cell leukemia induced by a single infusion of 2-chlorodeoxyadenosine. *N Engl J Med*. 1990 Apr 19;322(16):1117-21.
54. Piro LD, Ellison DJ, Saven A. The Scripps Clinic experience with 2-chlorodeoxyadenosine in the treatment of hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma*. 1994;14(suppl 1):121-5.
55. Robak T, Blasinska-Morawiec M, Krykowski E, et al. 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA) in 2-hour versus 24-hour intravenous infusion in the treatment of patients with hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma*. 1996 Jun;22(1-2):107-11.
56. Saven A, Burian C, Koziol JA, et al. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. *Blood*. 1998 Sep 15;92(6):1918-26. [Texto completo](#)
57. Seymour JF, Kurzrock R, Freireich EJ, et al. 2-chlorodeoxyadenosine induces durable remissions and prolonged suppression of CD4+ lymphocyte counts in patients with hairy cell leukemia. *Blood*. 1994 May 15;83(10):2906-11. [Texto completo](#)
58. Tallman MS, Hakimian D, Rademaker AW, et al. Relapse of hairy cell leukemia after 2-chlorodeoxyadenosine: long-term follow-up of the Northwestern University experience. *Blood*. 1996 Sep 15;88(6):1954-9. [Texto completo](#)
59. Tallman MS, Hakimian D, Variakojis D, et al. A single cycle of 2-chlorodeoxyadenosine results in complete remission in the majority of patients with hairy cell leukemia. *Blood*. 1992 Nov 1;80(9):2203-9. [Texto completo](#)
60. von Rohr A, Schmitz SF, Tichelli A, et al. Treatment of hairy cell leukemia with cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) by subcutaneous bolus injection: a Phase II study. *Ann Oncol*. 2002 Oct;13(10):1641-9. [Texto completo](#)
61. Dearden CE, Else M, Catovsky D. Long-term results for pentostatin and cladribine treatment of hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2011 Jun;52(suppl 2):21-4.
62. Robak T, Matutes E, Catovsky D, et al. Hairy cell leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26(suppl 5):v100-7. [Texto completo](#)
63. Maevis V, Mey U, Schmidt-Wolf G, et al. Hairy cell leukemia: short review, today's recommendations and outlook. *Blood Cancer J*. 2014 Feb 14;4:e184. [Texto completo](#)
64. Chadha P, Rademaker AW, Mendiratta P, et al. Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA): long-term follow-up of the Northwestern University experience. *Blood*. 2005 Jul 1;106(1):241-6. [Texto completo](#)
65. Else M, Dearden CE, Matutes E, et al. Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis. *Br J Haematol*. 2009 Jun;145(6):733-40.



66. Gidron A, Tallman MS. Hairy cell leukemia: towards a curative strategy. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2006 Oct;20(5):1153-62.
67. Else M, Dearden CE, Matutes E, et al. Rituximab with pentostatin or cladribine: an effective combination treatment for hairy cell leukemia after disease recurrence. *Leuk Lymphoma*. 2011 Jun;52(suppl 2):75-8.
68. Hagberg H, Lundholm L. Rituximab, a chimaeric anti-CD20 monoclonal antibody, in the treatment of hairy cell leukaemia. *Br J Haematol*. 2001 Dec;115(3):609-11.
69. Lauria F, Lenoci M, Annino L, et al. Efficacy of anti-CD20 monoclonal antibodies (Mabthera) in patients with progressed hairy cell leukemia. *Haematologica*. 2001 Oct;86(10):1046-50. [Texto completo](#)
70. Nieva J, Bethel K, Saven A. Phase 2 study of rituximab in the treatment of cladribine-failed patients with hairy cell leukemia. *Blood*. 2003 Aug 1;102(3):810-3. [Texto completo](#)
71. Thomas DA, O'Brien S, Bueso-Ramos C, et al. Rituximab in relapsed or refractory hairy cell leukemia. *Blood*. 2003 Dec 1;102(12):3906-11. [Texto completo](#)
72. Zenhausern R, Simcock M, Gratwohl A, et al. Rituximab in patients with hairy cell leukemia relapsing after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine (SAKK 31/98). *Haematologica*. 2008 Sep;93(9):1426-8. [Texto completo](#)
73. Tiacci E, Park JH, De Carolis L, et al. Targeting mutant BRAF in relapsed or refractory hairy-cell leukemia. *N Engl J Med*. 2015 Oct 29;373(18):1733-47. [Texto completo](#)
74. Dietrich S, Hüllein J, Hundemer M, et al. Continued response off treatment after BRAF inhibition in refractory hairy cell leukemia. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 1;31(19):e300-3. [Texto completo](#)
75. Follows GA, Sims H, Bloxham DM, et al. Rapid response of biallelic BRAF V600E mutated hairy cell leukaemia to low dose vemurafenib. *Br J Haematol*. 2013 Apr;161(1):150-3. [Texto completo](#)
76. Munoz J, Schlette E, Kurzrock R. Rapid response to vemurafenib in a heavily pretreated patient with hairy cell leukemia and a BRAF mutation. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 10;31(20):e351-2. [Texto completo](#)
77. Peyrade F, Re D, Ginet C, et al. Low-dose vemurafenib induces complete remission in a case of hairy-cell leukemia with a V600E mutation. *Haematologica*. 2013 Feb;98(2):e20-2. [Texto completo](#)
78. Samuel J, Macip S, Dyer MJ. Efficacy of vemurafenib in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med*. 2014 Jan 16;370(3):286-8. [Texto completo](#)
79. Urnova ES, Al'-Radi LS, Kuz'mina LA, et al. Successful use of vemurafenib in a patient with resistant hairy cell leukemia [in Russian]. *Ter Arkh*. 2013;85(7):76-8.
80. Kreitman RJ, Dearden C, Zinzani PL, et al. Moxetumomab pasudotox in relapsed/refractory hairy cell leukemia. *Leukemia*. 2018 Aug;32(8):1768-77. [Texto completo](#)
81. BCSH Blood Transfusion Task Force. Guidelines on gamma irradiation of blood components for the prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfus Med*. 1996 Sep;6(3):261-71.

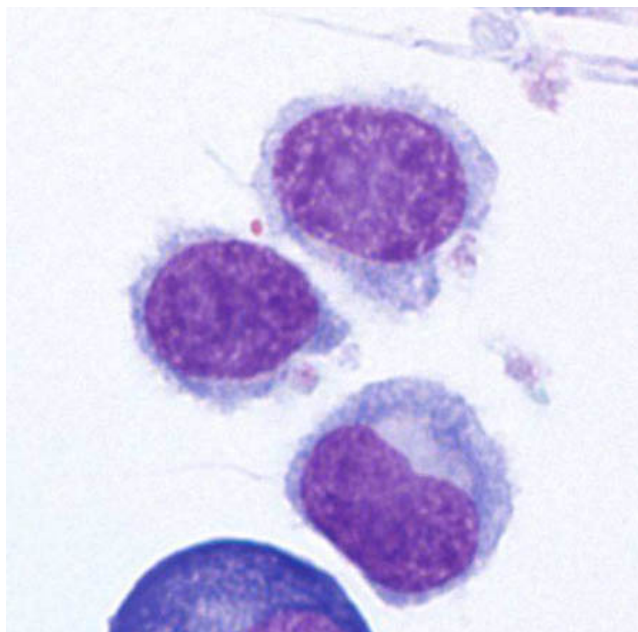
82. Shurin SB. The spleen and its disorders. In: Hoffman R, ed. Hematology: basic principles and practice. 4th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2005:901-9.
83. Kreitman RJ, Wilson WH, White JD, et al. Phase I trial of recombinant immunotoxin anti-Tac(Fv)-PE38 (LMB-2) in patients with hematologic malignancies. J Clin Oncol. 2000 Apr;18(8):1622-36.
84. Sivina M, Kreitman RJ, Arons E, et al. The bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) blocks hairy cell leukaemia survival, proliferation and B cell receptor signalling: a new therapeutic approach. Br J Haematol. 2014 Jul;166(2):177-88. [Texto completo](#)
85. Robak T, Jamrozjak K, Gora-Tybor J, et al. Cladribine in a weekly versus daily schedule for untreated active hairy cell leukemia: final report from the Polish Adult Leukemia Group (PALG) of a prospective, randomized, multicenter trial. Blood. 2007 May 1;109(9):3672-5. [Texto completo](#)
86. Saven A, Burian C, Adusumalli J, et al. Filgrastim for cladribine-induced neutropenic fever in patients with hairy cell leukemia. Blood. 1999 Apr 15;93(8):2471-7. [Texto completo](#)
87. Belani R, Saven A. Cladribine in hairy cell leukemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2006 Oct;20(5):1109-23.
88. Goodman ER, Fiedor PS, Fein S, et al. Fludarabine phosphate and 2-chlorodeoxyadenosine: immunosuppressive DNA synthesis inhibitors with potential application in islet allo- and xenotransplantation. Transplant Proc. 1995 Dec;27(6):3293-4.
89. Perry MC. The chemotherapy source book. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
90. Hisada M, Chen BE, Jaffe ES, et al. Second cancer incidence and cause-specific mortality among 3104 patients with hairy cell leukemia: a population-based study. J Natl Cancer Inst. 2007 Feb 7;99(3):215-22. [Texto completo](#)

## Imagens



*Figura 1: Citospina preparada a partir do aspirado de medula óssea ilustrando a citologia celular típica, com núcleos ovais e em forma de feijão e quantidades moderadas de citoplasma com bordas citoplasmáticas irregulares (Wright Giemsa, óleo 100x)*

*Do acervo de Lynn Moscinski, MD*



*Figura 2: Seções da punção por agulha grossa (core biopsy) demonstrando linfócitos com citoplasma óbvio no interstício medular, associados à dilatação dos seios medulares e a coleções de eritrócitos (H&E, óleo 50x)*

*Do acervo de Lynn Moscinski, MD*

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

---

**Ambuj Kumar, MD, MPH**

Associate Professor

USF Center for Comparative Effectiveness Research and Evidence Based Medicine, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Moffitt Cancer Center & Research Institute, Department of Health Outcomes & Behavior, University of South Florida, Tampa, FL

DIVULGAÇÕES: AK declares that he has no competing interests.

---

**Mohamed A. Kharfan-Dabaja, MD, MBA, FACP**

Professor

Division of Hematology-Oncology, Blood and Marrow Transplantation Program, Mayo Clinic, Jacksonville, FL

DIVULGAÇÕES: MKD declares that he has no competing interests.

### // Reconhecimentos:

Dr Ambuj Kumar and Dr Mohamed Kharfan-Dabaja would like to gratefully acknowledge Dr Benjamin Djulbegovic, a previous contributor to this topic. BD declares that he has no competing interests.

### // Colegas revisores:

---

**Daniel Catovsky, MD, FRCP, FRCPath, DSc, FMedSc**

Consultant Haemato-Oncologist

Section of Haemato-Oncology, Brookes Lawley Institute of Cancer, Sutton, UK

DIVULGAÇÕES: DC declares that he has no competing interests.

---

**Roger Lyons, MD**

Clinical Professor of Medicine

University of Texas Health Science Center San Antonio, San Antonio, TX

DIVULGAÇÕES: RL declares that he has no competing interests.

---

**Rebecca Connor, MD**

Chief Fellow

Section of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine, Wake Forest University Baptist Medical Center, Winston-Salem, NC

DIVULGAÇÕES: RC declares that she has no competing interests.

---

**Claire Dearden, BSc, MD, FRCP, FRCPath**

Consultant Hematologist

The Royal Marsden Hospital, Sutton, Surrey, UK

DIVULGAÇÕES: CD declares that she has no competing interests.