

LEUCEMIA A TRICOLEUCOCITOS

Tratamiento con interferón alfa 2b recombinante

Dr. PALAZZO, Emilio D.
Dra. SICARDI, Mónica
Dra. BERRETTA, Adriana
Dr. GARCIA, Juan J.

(Servicio de Hematología y Oncología - Hospital Privado
Centro Médico de Córdoba)

RESUMEN

Se presentan resultados de tratamiento con interferon alfa 2b recombinante en tres pacientes con leucemia a tricoleucocitos durante un período mínimo de 6 meses. La dosis de interferon osciló entre $0,75 \times 2 \times 10^6$ U/m², subcutáneo, tres veces por semana. Los controles hematológicos revelaron en todos los pacientes normalización de polinucleares (PN) y aumento de hematocrito, más evidente en pacientes esplenectomizados.

El estudio de la médula ósea a los 6 meses de tratamiento, por biopsia y medulograma, mostró significativa disminución de la infiltración leucémica. La toxicidad del tratamiento fue aceptable.

La leucemia a tricoleucocitos (LTL) es una rara enfermedad linfoproliferativa crónica descrita en 1958 por Bouroncle y colaboradores como "reticuloendoteliosis leucémica", caracterizada por esplenomegalia, pancitopenia y una infiltración medular y sanguínea por células linfáticas mononucleares de cromatina laxa, nucleoladas, portadoras de una fosfatasa ácida tartrato resistente. Las llamativas prolongaciones del citoplasma celular, más evidentes en microscopía electrónica, que sugieren cabellos le dan el nombre.

La historia natural variable de este proceso y la rareza de la misma no ha permitido establecer claramente la oportunidad y utilidad de las distintas modalidades terapéuticas disponibles: esplenectomía, quimioterapia, leucofére-

sis, andrógenos, trasplante de médula ósea, radioterapia y modificadores biológicos de respuesta inmune, como el interferon (IFN).

En 1984 Quesada y colaboradores describen excelentes respuestas con IFN leucocitario parcialmente purificado: 3 de 7 pacientes con remisión completa y 6 de 7 con franca disminución de la infiltración leucémica medular, a las 8 - 12 semanas de tratamiento. En 1987 la Food and Drug Administration autoriza el uso de IFN recombinantes.

El presente trabajo describe nuestra experiencia con tres pacientes tratados por un mínimo de 6 meses y un máximo de 12 meses con IFN alfa-2b recombinante (Intron A*).

MATERIAL Y METODOS

Fueron tratados 3 pacientes con LTL cuyas características clínicas y valores hematológicos pre-tratamiento se describen en la figura 1.

Dos pacientes son de sexo femenino y uno masculino. Las edades son 38, 44 y 58 años. Dos de las pacientes habían sido esplenectomizadas 3 y 132 meses antes, habiendo recibido esta última paciente quimioterapia (*) varios años antes. La enferma N° 1 había recibido 17 transfusiones en los últimos 6 meses y el paciente N° 2 había recibido 3 transfusiones pocas semanas antes de iniciar el IFN.

(*) Ciclofosfamida, vincristina, prednisona.

FIGURA 1: CASUISTICAS**LEUCEMIA A TRICOLEUCOCITOS****Tratamiento con IFN - alfa - 2b**

Pacientes	1	2	3
Edad (años)	38	44	58
Sexo	F	M	F
Esplenectomía	sí	no	sí
Transfusiones	sí	sí	no
Hematocrito (%)	24	40	23
Leucocitos (mm ³)	4900	3300	5200
PN (mm ³)	100	858	1150
Plaquetas (mm ³)	56000	40000	75000

Los valores hematológicos pre-tratamiento fueron:

Hematocrito: 24,40 y 23% (media 29%)

Leucocitos/mm³: 4900, 3300 y 5200 (media 4400)

Granulocitos/mm³: 100, 858 y 1152 (media 702)

Plaquetas/mm³: 56000, 40000 y 75000 (media 57000)

Linfocitos/mm³: 4652, 2442 y 3848 (media 3647)

La anatomía patológica medular reveló una médula ósea hipercelular con infiltración franca por tricoleucocitos en los 3 pacientes, de variable intensidad. El medulograma mostró una infiltración 90-100% en dos casos y 36% de linfocitos en el restante con 9% de tricoleucocitos. El examen cardiovascular y pruebas de función hepática y renales eran normales.

Se inició tratamiento con IFN alfa-2b recombinante inicialmente a la dosis de 2×10^6 U/m², subcutáneo, tres veces por semana, dosis que fue disminuida según tolerancia a 0.75×10^6 U/m². Se efectuaron controles hematológicos mensuales, ECG y pruebas de laboratorio de función hepática y renal cada tres meses, EEG si había síntomas y/o signos neurológicos y estudio de la médula ósea por biopsia y aspirado a los 6 y 12 meses.

RESULTADOS

Al mes de iniciado el tratamiento con IFN comienzan a aumentar el hematocrito y las plaquetas en los dos pacientes esplenectomizados (casos 1 y 3), cifras que se normalizan entre el 2° y 3° mes. El caso 2, no esplenectomizado no normalizó las plaquetas pero mantuvo todos los hematocritos por encima de 40%, figuras 2 y 3:

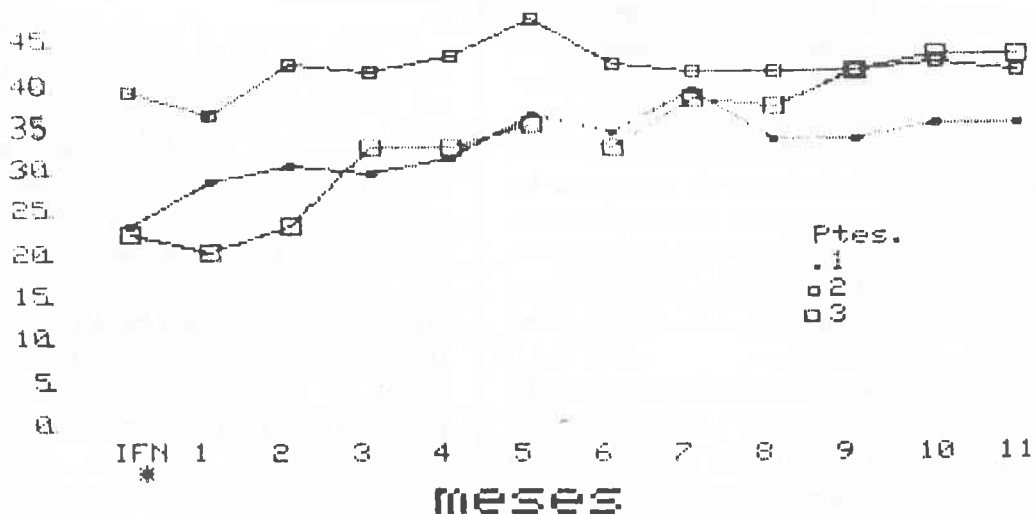
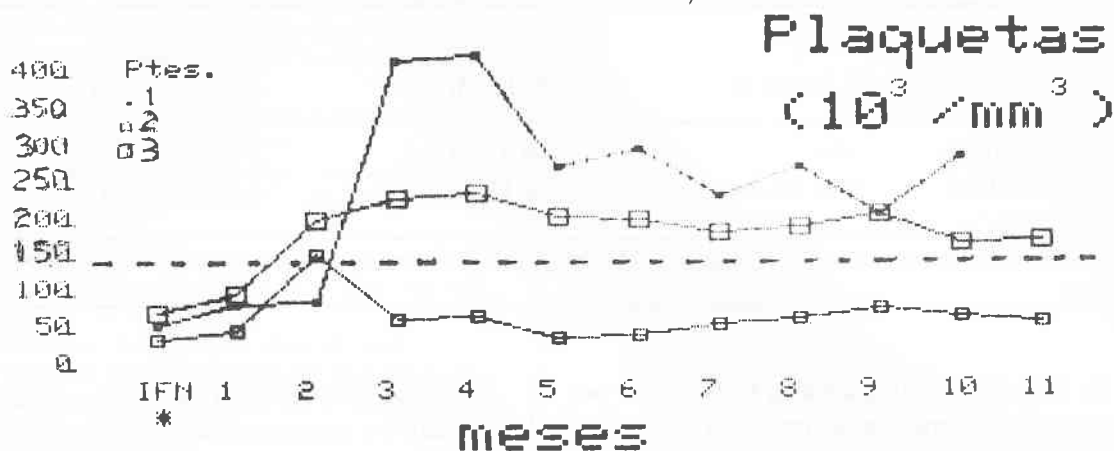
FIGURA 2: EVOLUCION DE HEMATOCRITO**LEUCEMIA A TRICOLEUCOCITOS****Tratamiento con IFN - alfa - 2b****Hematocrito (%)**

FIGURA 3: EVOLUCION DE PLAQUETAS

LEUCEMIA A TRICOLEUCOCITOS
Tratamiento con IFN - alfa - 2b



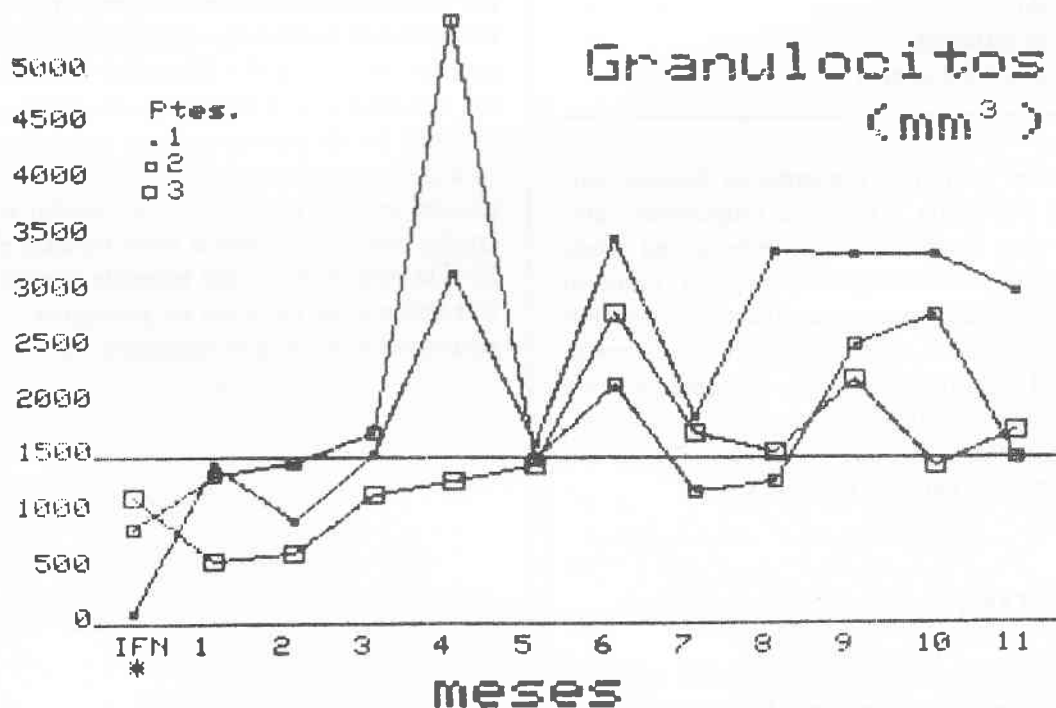
Entre los meses 3 y 5 todos los pacientes normalizaron los granulocitos/mm³. A excepción de las plaquetas del caso 2 que se mantuvieron por debajo de 100000/mm³ y del hematocrito del caso 1 que se mantuvo en límite inferior

normal, los tres pacientes normalizaron los valores entre el 3° y 5° mes. Figura 4.

Ningún paciente requirió nuevas transfusiones.

FIGURA 4: EVOLUCION DE GRANULOCITOS

LEUCEMIA A TRICOLEUCOCITOS
Tratamiento con IFN - alfa - 2b



El examen de médula ósea efectuado a los 6 meses de tratamiento mostró en histología una franca disminución de la celularidad, disminución de la infiltración leucémica y consecuente

aumento del tejido graso. En los tres casos aumentaron porcentualmente en el medulograma las células mieloides y disminuyeron los tricoleucocitos:

Casos %	1				2				3			
	Tl	Li	Mi	Eb	Tl	Li	Mi	Eb	Tl	Li	Mi	Eb
Pre-IFN	100				10	27	27	36	90	5	5	
Post-IFN	9	43	33	13	4	18	65	12	9	45	43	3

Tl: tricoleucocitos, Li: linfocitos, Mi: mieloides, Eb: eritroblastos

En los tres medulogramas a los 6 meses persisten algunos tricoleucocitos: 9, 4 y 9%.

Todos los pacientes presentaron alguna manifestación tóxica (Figura 5):

FIGURA 5: TOXICIDAD

LEUCEMIA A TRICOLEUCOCITOS Tratamiento con IFN - alfa - 2b

Pacientes	1	2	3
Artralgias y dolor óseo	+	+	+
Fiebre	+	+	-
Hiperestesia de cuero cabelludo	-	+	+
Erupción cutánea	+	-	+
Enfermedad del suero?	+	-	-

Los tres pacientes presentaron dolores articulares y/u óseos, 2 fiebre, 2 erupciones cutáneas y dos describieron parestesias del cuero cabelludo. Uno de los pacientes (caso 1) presentó dolores articulares y manifestaciones dérmicas que sugieren enfermedad del suero, mejorando al disminuir la dosis. Ningún paciente abandonó el tratamiento por toxicidad. El performance status Karnovsky era de 80% para el caso 1 y 90% para los casos 2 y 3.

COMENTARIOS

La experiencia con esta pequeña serie de pacientes propios confirma la efectividad de IFN alfa-2b en corregir valores hematológicos

de sangre periférica en pacientes con LTL, disminuir los requerimientos transfusionales y la infiltración leucémica sin lograr, sin embargo, la desaparición completa de la misma. La toxicidad es aceptable, permitiendo a los pacientes desarrollar actividades normales. En el paciente no esplenectomizado, en quien se redujo considerablemente el tamaño del bazo durante el tratamiento, no se normalizó la cifra de plaquetas. El tratamiento se suspende a los 12 meses, quedando los pacientes solo con controles periódicos.

El tratamiento con IFN ha significado un claro progreso en el tratamiento de la LTL, que se expresa en mejoría clínica, hematológica y prolongación de la sobrevida. Quedan por definir sin embargo numerosas preguntas para el tratamiento óptimo de esta infrecuente enfermedad: oportunidad y duración del tratamiento? desarrollo y mecanismo de resistencia al mismo? rol de nuevos agentes como pentostatina (2-deoxicoformicina) y su eventual combinación con IFN? En nuestro medio y hasta contar con las respuestas mencionadas el IFN - 2b a la menor dosis útil tolerada nos parece el tratamiento de elección en pacientes con LTL neutropénicos y/o que requieren transfusiones.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Bouroncle, B.A., Wiseman, B.K. y Doan, C.A.: "Leukemic reticuloendotheliosis". *Blood* 13:609, 1958.
- 2) Foon, K.A. Maluish, A.E., Abrams, P.G. y col.: "Recombinant leukocyte A interferon therapy for advanced hairy cell leukemia". *Am. J. Med.* 80:351, 1986.
- 3) Golomb, H.M.: "The treatment of hairy cell leukemia". *Blood* 69: 979, 1987.
- 4) Kirkwood, J.M. y Ernstoff, M.S.: "Interferons in the treatment of human cancer". *J. Clin. Oncol.* 2:336, 1984.
- 5) Merigan, T.C.: "Human interferon as a therapeutic agent: a decade passes". *N. Engl. J. Med.* 318:1458, 1988.
- 6) Nerenstone, S., Martin, A., Urba, W. y col.: "Treatment of hairy cell leukemia with alternating cycles of 2' deoxycoformycin (DCF) and recombinant alpha-2a interferon (IFN)". *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 7:679, 1988.
- 7) Quesada, J.R., Reuben, J., Manning, J.T. y col.: "Alpha interferon for the induction of remission in hairy cell leukemia". *N. Engl. J. Med.* 310:15, 1984.
- 8) Ratain, M.J., Vardiman, J.W. y Golomb, H.M.: "The role of interferon in the treatment of hairy cell leukemia". *Semin. Oncol.* 13:21, 1986 (suppl. 2).
- 9) Ratain, M.J. Golomb, H.M., Bardawil, R.G. y col.: "Durability of responses to interferon alfa-2b in advanced hairy cell leukemia". *Blood* 69:872, 1987.
- 10) Steis, R.G., Smith, J.W., Urba, W.J. y col.: "Resistance to recombinant alfa-2a interferon in hairy cell leukemia associated with neutralizing anti-interferon antibodies". *N. Engl. J. Med.* 318: 1409, 1988.
- 11) Urba, W.J. Smith, J.W., Longo, D.L. y col.: "Deoxycoformycin causes profound T cell dysfunction in patients with HCL". *Proc. Am. Soc. Cli. Oncol.* 7:642, 1988.