

## Leucemia de células pilosas en adulto mayor: Reporte de caso y revisión de literatura

Hairy cell leukemia in older adult: Case report and literature review

Leucemia de células pilosas em idosos: Relato de caso e revisão de literatura

Recibido: 26/11/2023 | Revisado: 03/12/2023 | Aceptado: 04/12/2023 | Publicado: 07/12/2023

### **Diego Fernando Lopez Muñoz**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6156-1619>  
Unidad Central del Valle del Cauca, Colombia  
E-mail: [dflopez@uceva.edu.co](mailto:dflopez@uceva.edu.co)

### **Jackson Nikolai Cabrera Bautista**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7566-3086>  
Unidad Central del Valle del Cauca, Colombia  
E-mail: [Jackson.cabrera01@uceva.edu.co](mailto:Jackson.cabrera01@uceva.edu.co)

### **Laura Daniela Becerra Zuleta**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6683-6512>  
Unidad Central del Valle del Cauca, Colombia  
E-mail: [laura.becerra01@uceva.edu.co](mailto:laura.becerra01@uceva.edu.co)

### **Juan Carlos Granada Ibanez**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2622-9328>  
Unidad Central del Valle del Cauca, Colombia  
E-mail: [juan.granada01@uceva.edu.co](mailto:juan.granada01@uceva.edu.co)

### **Valeria Londoño Llano**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2886-4019>  
Unidad Central del Valle del Cauca, Colombia  
E-mail: [valeria.londono01@uceva.edu.co](mailto:valeria.londono01@uceva.edu.co)

### **Marling Xiomara Ocoro Gonzalez**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2371-4202>  
Unidad Central del Valle del Cauca, Colombia  
E-mail: [marling.ocoro01@uceva.edu.co](mailto:marling.ocoro01@uceva.edu.co)

### **Juan Diego Rivera Villota**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3689-0289>  
Unidad Central del Valle del Cauca, Colombia  
E-mail: [juan.rivera03@uceva.edu.co](mailto:juan.rivera03@uceva.edu.co)

### **Resumen**

La leucemia de células pilosas (LCP) es un tipo de cáncer muy infrecuente de células B, caracterizado por la presencia de células vellosas en sangre periférica y médula ósea. Afecta principalmente a varones adultos con una mediana de edad de 50 años. Las células pilosas son positivas para la tinción fosfatasa ácida resistente a tartrato (FART) y expresan marcadores de superficie, CD11c, CD20, CD22, CD25 y CD103. La identificación de la mutación BRAF V600E en 2016 ha proporcionado una herramienta de diagnóstico notable, se encuentra en casi un 80% de todos los pacientes con LCP. Actualmente, se abre la posibilidad de un enfoque multiparamétrico para el diagnóstico. Caso clínico: hombre de 78 años, presenta síntomas de astenia marcada, adinamia, hiporexia y pérdida de peso no cuantificada, además de sensación de plenitud gástrica. Examen físico, se observa un abdomen globuloso, distendido y una esplenomegalia palpable de 6 cm, sin adenopatías ni hepatomegalia. Patológicos hipertensos controlado. Trabaja en labores agrícolas y está en contacto frecuente con insecticidas y pesticidas. Conclusión: LCP, se presenta comúnmente con pancitopenia, esplenomegalia y monocitopenia, se caracteriza por la presencia de células linfoides de tamaño mediano con citoplasma amplio y por tener prolongaciones citoplasmáticas que le dan un aspecto vellosa en sangre periférica. El diagnóstico se establece mediante la sintomatología clínica, aspirado y biopsia de médula ósea, citometría de flujo y otras pruebas complementarias.

**Palabras clave:** Leucemia de células peludas; Citometría de flujo; Pancitopenia; Esplenomegalia; Proteínas proto-oncogénicas B-raf.

### **Abstract**

Hairy cell leukemia (HCL) is a very rare type of B-cell cancer characterized by the presence of hairy cells in peripheral blood and bone marrow. It mainly affects adult males with a median age of 50 years. Hairy cells are positive for tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) staining and express surface markers CD11c, CD20, CD22, CD25, and CD103. The identification of the BRAF V600E mutation in 2016 has provided a notable diagnostic tool, found in almost 80% of all HCL patients. Currently, the possibility of a multiparametric approach to diagnosis is

opening up. Clinical case: A 78-year-old man presents symptoms of marked asthenia, adynamia, hyporexia, and unquantified weight loss, as well as a feeling of gastric fullness. Physical examination reveals a globular, distended abdomen and a palpable splenomegaly of 6 cm, without adenopathies or hepatomegaly. Controlled hypertensive history. He works in agricultural tasks and is frequently in contact with insecticides and pesticides. Conclusion: HCL commonly presents with pancytopenia, splenomegaly, and monocytopenia, characterized by the presence of medium-sized lymphoid cells with broad cytoplasm and cytoplasmic projections that give a hairy appearance in peripheral blood. Diagnosis is established through clinical symptoms, bone marrow aspiration and biopsy, flow cytometry, and other complementary tests. words: Leukemia, Hairy Cell, Flow Cytometry, Bone Marrow, Cell Cycle, Epigenomics.

**Keywords:** Leukemia hairy cell; Flow cytometry; Pancytopenia; Splenomegaly; Proteínas proto-oncogénicas B-raf.

### Resumo

Antecedentes: A leucemia de células pilosas (LCP) é um tipo muito raro de câncer de células B, caracterizado pela presença de células pilosas no sangue periférico e na medula óssea. Afeta principalmente homens adultos com uma idade média de 50 anos. As células ciliadas são positivas para a coloração fosfatase ácida resistente ao tartarato (FART) e expressam marcadores de superfície, CD11c, CD20, CD22, CD25 e CD103. A identificação da mutação BRAF V600E em 2016 forneceu uma ferramenta de diagnóstico notável, encontrada em quase 80% de todos os pacientes com LCP. Atualmente, abre-se a possibilidade de uma abordagem multiparamétrica para o diagnóstico. Caso clínico: homem de 78 anos, apresenta sintomas de astenia marcada, adinamia, hiporexia e perda de peso não quantificada, além de sensação de plenitude gástrica. Exame físico, observa-se abdome globuloso, distendido e esplenomegalia palpável de 6 cm, sem adenopatias ou hepatomegalia. Patológicos hipertensos controlados. Trabalha na agricultura e tem contato frequente com inseticidas e pesticidas. Conclusão: LCP, comumente apresentado com pancitopenia, esplenomegalia e monocitopenia, caracteriza-se pela presença de células linfóides de tamanho médio com citoplasma amplo e por ter prolongamentos citoplasmáticos que lhe dão aspecto peludo em sangue periférico. O diagnóstico é estabelecido por sintomatologia clínica, aspiração e biópsia da medula óssea, citometria de fluxo e outros exames complementares.

**Palavras-chave:** Leucemia de células pilosas; Citometria de fluxo; Pancitopenia; Esplenomegalia; Proteínas proto-oncogénicas B-raf.

## 1. Introducción

La leucemia de células pilosas (LCP), fue descrita por primera vez en 1920 y nominada de muchas formas (reticuloendoteliosis leucémica, leucemia histiocítica, reticulosis maligna y mielofibrosis linfoidea). En 1958 se definió por Bouroncle como una entidad única con características clínicas e histopatológicas distintivas. El término célula velluda fue acuñado en 1966 por Schrek y Donnelly basándose en observaciones microscópicas de las proyecciones citoplasmáticas de los linfocitos patológicos. Se trata de un desorden linfoproliferativo crónico de células B muy infrecuente.

Es una enfermedad linfoproliferativa de curso indolente que se caracteriza por citopenias, esplenomegalia y presencia de células vellosas en sangre periférica y médula ósea. Se ubica dentro del grupo de neoplasias de células B maduras (clasificación de la OMS del año 2008) originada por células pequeñas activadas. Constituye el 2% de las leucemias linfoides y predomina en varones adultos (relación varón/mujer 5:1), con una mediana de edad de 50 años (rango desde 23 a 80 años) (Soledad et al., 2012). Las células pilosas, por lo general son positivas para la tinción fosfatasa ácida resistente a tartrato (FART) y tiene un inmunofenotipo caracterizado por expresión de inmunoglobulina de superficie, CD11c, CD20, CD22, CD25 y CD103 (SH et al., s. f.; Moreno Rueda et al., 2023).

Es importante resaltar que se debe hacer la diferenciación con Leucemia de Células Pilosas Variante (LCP-V) y con el Linfoma Esplénico de la Zona Marginal (LEZM), Dos enfermedades las cuales también hacen parte del grupo de neoplasias de células B maduras. La LCP-V tiene una prevalencia de 0.03 casos por 100.000 personas y constituye alrededor del 10-20% de los casos de LCP y el 0,4% de todas las neoplasias malignas linfoides. El LEZM es una enfermedad poco frecuente y de progresión lenta (Cheah & Seymour, 2023).

Los errores genéticos indican a la célula pilosa que siga creciendo y dividiéndose. Todas las células que surgen a partir de la clona también tienen el ADN mutado. Por consiguiente, las células leucémicas se multiplican de forma

descontrolada. Por lo general, infiltran la médula ósea y el bazo.

En el año 2008, la clasificación de la OMS de los tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides y la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC; Lyon, Francia), el capítulo sobre leucemia de células pilosas informó que "ninguna anomalía citogenética es específica para la leucemia de células pilosas". En la cuarta revisión hecha en el año 2016 la identificación y posterior publicación de la única mutación BRAF V600E ha proporcionado una herramienta de diagnóstico notable, ya que esta lesión genética se encuentra en casi un 80% de todos los pacientes con leucemia de células pilosas (Yap et al., 2023; Soong et al., 2021). Con lo cual actualmente se abre la posibilidad de un enfoque multiparamétrico para el diagnóstico. La identificación del BRAF y la mutación V600E también enfatiza la importancia de definir la base genética de la enfermedad para desarrollar estrategias innovadoras de medicina enfocadas en dianas terapéuticas de la enfermedad. (Matsumoto et al., 2023; Cazzola, 2016).

El objetivo de este informe de caso es proporcionar una descripción detallada de la leucemia de células pilosas (LCP) en adultos mayores, su diagnóstico, características histopatológicas y tratamiento. Se abordarán aspectos clave de la enfermedad, como la definición de LCP, la relación varón/mujer, la localización de las células pilosas en la sangre y la médula ósea, y la importancia de la identificación genética de la mutación BRAF V600E para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

## 2. Metodología

El reporte de caso con revisión de la literatura se enfocó en proporcionar una descripción de un trastorno raro asociado a cáncer hematológico. Se caracterizó por ser un estudio de caso descriptivo, exploratorio y observacional. La discrasia sanguínea se define como una proliferación anormal de linfocitos de linaje B. Su discusión se centra en el diagnóstico comparativo con otros trastornos clonales similares. Las pruebas de laboratorio utilizadas para el diagnóstico se realizaron en médula ósea y sangre periférica las cuales se fundamentaron a través de la citometría de flujo y la citogenética. La revisión de la literatura se llevó a cabo mediante la búsqueda en bases de datos utilizando el tesoro multilingüe DeCS/MeSH – Descriptores en Ciencias de la Salud/Medical para ingresar a las bases de datos PubMed, LILACS, SciELO, en idiomas español e inglés, y se incluyen las citas bibliográficas publicadas entre 2018 y 2023. Con base en la información encontrada y recopilando datos de la Historia Clínica del paciente, se redactó el manuscrito. El paciente fue abordado para la firma del consentimiento informado, donde se le dio a conocer que el resultado del ejercicio investigativo iba a ser presentado con fines académicos, se guardaría su confidencialidad, respetando los direccionamientos del protocolo de Helsinki.

## 3. Reporte de Caso

Hombre de 78 años de edad, se dedica a labores agrícolas en contacto frecuente con insecticidas y pesticidas; consulta por sensación de plenitud gástrica. Presenta cuadro clínico de un año de evolución caracterizado por astenia marcada, adinamia, hiporexia con pérdida de peso no cuantificada. Niega más síntomas en la revisión por sistemas.

Antecedentes de importancia, hipertensión con consumo de losartán 50 mg/día, antecedentes familiares hija hipertensa, al examen físico reporta un peso de 45 kg y una talla de 1.60 m y un IMC de 17,6 con signos vitales FC:92 LPM, FR:18 RPM, TA: 110/70 mm/Hg, T: 36.8°C y Saturación De Oxígeno: 92%, al examen abdominal evidencia un abdomen globuloso, distendido, no doloroso a palpación profunda con masa en flanco izquierdo, correspondiente a esplenomegalia palpable de 6 cm, no se palpan adenopatías, ausencia de ascitis y hepatomegalia.

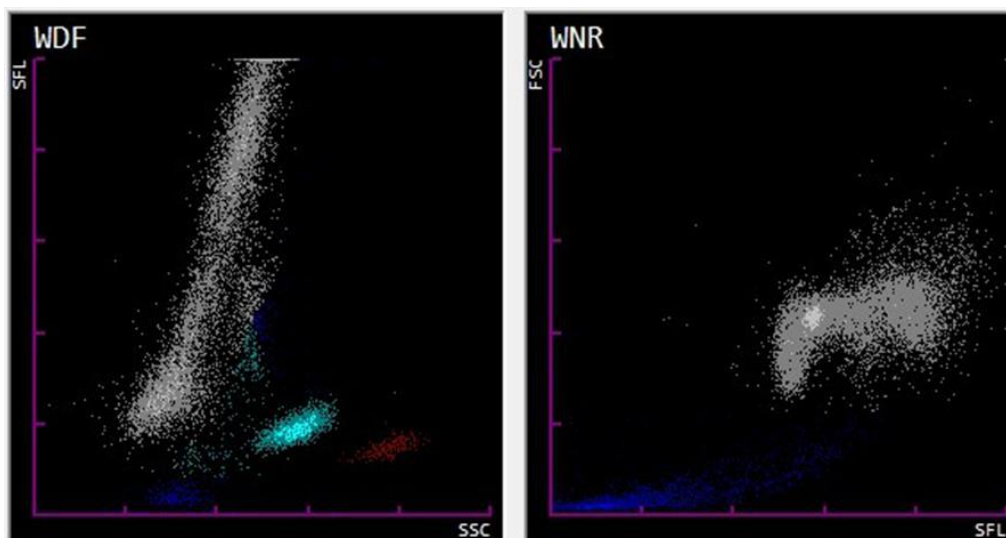
**Exámenes Complementarios**

**Tabla 1 – Hemograma.**

Parámetro	Resultado
WBC	2.0 X 10 <sup>3</sup> /uL
Lymph#	0.9 X 10 <sup>3</sup> /uL
Mid#	0.1 X 10 <sup>3</sup> /uL
Gran#	1.0 X 10 <sup>3</sup> /uL
Lymph%	44.7 %
Mid%	6.4 %
Gran%	48.9 %
HGB	9.6 g/dL
RBC	2.93 X 10 <sup>12</sup> /L
HCT	31.4 %
MCV	107.3 fL
MCH	32.7 pg
MCHC	30.5 g/dL
RDW-CV	17.9 %
RDW-SD	67.7 fL
PLT	134 X 10 <sup>3</sup> /uL
MPV	10.4 fL
PDW	14.9
PCT	0.139 %

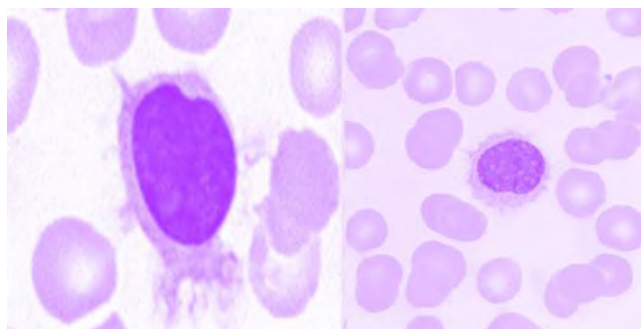
Interpretación: Se observa presencia de Pancitopenia, Volumen Corpuscular Medio aumentado, RDW moderadamente elevado, (analizador XN-350). Fuente: Propia autoría.

**Figura 1 – Dispersograma.**



WBC Interpretación WDF: Scattergram WBC Abn (indica que se han detectado anomalías en la distribución relacionadas con el tamaño y la complejidad de la celularidad direccionadas con la serie blanca), neutropenia, monocitosis, linfocitosis. Presencia de una gran población homogénea, con expresión clonal de células sugestivas de malignidad. Fuente: Propia autoría.

**Figura 2** – Frotis de Sangre periférica.



(ESP)Tinción ácido-básica Wright: Linfocitos de aspecto maduro con finas proyecciones similares a pelos con bordes citoplasmáticos irregulares, moderada relación núcleo citoplasma. Microscopia óptica: programa Motic Images Plus 3.0(x64), objetivo 100xC. Expresión Por citometría De Flujo: Fosfatasa Ácida Positiva, Tartrato-Resistente, Inmunofenotipo Típico (CD103+, CD11c+, CD25+). Fuente: Propia autoría.

**Tabla 2** - Marcadores inmunológicos en sangre periférica.

Población	Porcentaje (%)
● Linfoide madura T (CD3)	33.0
● Linfoide madura B anormal	3.0
CD 20++/CD 19	3.0
BCL2	3.0
CD 103/CD 11c	3.0
CD 5	0.0
CD 10	0.0
CD 79 b	3.0
Cadenas ligeras lambda	3.0
Cadenas ligeras kappa	0.0
● Mieloide madura	29.0
● Monocítica	3.3
● Eritroide	30.0
● Eosinófilos	1.0

Técnica: Citometría de flujo: se observa 3.0% población linfoide B madura anormal sugestiva de tricoleucocitos con expresión de CD20++, CD19, BCL2, CD103, CD11c, CD79b y monoclonalidad de cadenas ligeras lambda. Fuente: Propia autoría

**Aspirado de médula ósea:** Los hallazgos citomorfológicos e inmunohistoquímicos muestran una infiltración por dos poblaciones linfocitarias neoplásicas de inmunofenotipo B (CD20 positivo), una de núcleo pequeño, nucleolo ausente y citoplasma escaso (65%), y otra de núcleo intermedio a grande, nucleolo evidente y citoplasma moderado (35%), que sugiere un diagnóstico de Leucemia Linfática Crónica (LLC) atípica con un 35% de prolinfocitos. Llama la atención la ausencia expresión de otros marcadores de diferenciación B, que podría corresponder a artefacto por procesamiento inadecuado del tejido.

**Biopsia de médula ósea:** Celularidad de distribución heterogénea, aproximadamente del 30%, con presencia de infiltrado con patrón intersticial predominantemente difuso, constituida por linfocitos de núcleo pequeño e intermedio, nucléolo ocasional o ausente y citoplasma escaso. La celularidad hematopoyética marcadamente difusa, localización paratrabecular, predominantemente mieloide. Ecografía de abdomen total: Reporta esplenomegalia grado 3.

**Tabla 3 – Impronta.**

**Impronta (Biopsia de médula ósea)**

**Descripción microscópica:**

Los cortes histológicos representan fragmento de médula ósea con celularidad variable en algunas zonas la celularidad es muy escasa en promedio del 5% y en otras áreas se muestra hipercelular alcanzando 90% conformada predominantemente por células tamaño medio con núcleo redondeado y escaso citoplasma basofílico, se reconocen allí megacariocitos, células eritroides en diferentes estadios de maduración y escasos granulocitos.

Los extendidos citológicos muestran marcada hipocelularidad con apenas ocasionales megacariocitos y células de aspecto eritroide en diferentes estadios de maduración igualmente se observan escasas células de tamaño medio con núcleos redondeados similares a las descritas en la biopsia.

Biopsia de médula ósea: Hallazgos plantean compromiso por neoplasia hematopoyética: linfoma de células peludas vs leucemia mielomonocítica crónica. Fuente: Propia autoría.

**Tabla 4 - Aspirado de Médula Ósea.**

**Aspirado de médula ósea**

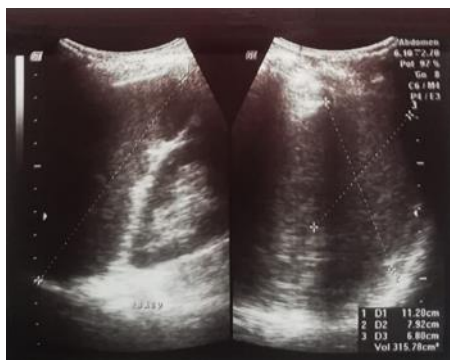
Biopsia: Hallazgos presencia de una celularidad del 30%, que muestra una infiltración del 74% de la celularidad total, por dos poblaciones linfocitarias, la mayor de ellas (65% de la población linfocitaria) corresponde a los linfocitos atípicos de núcleo pequeño, cromatina densa, nucleolo ausente y escaso citoplasma, la otra población (35% de la población linfocitaria) corresponde a linfocitos de núcleo intermedio a grande, nucleolo evidente y citoplasma moderado no veloso, ni diferenciación linfoplasmática.

La celularidad hematopoyética residual se encuentra marcadamente disminuida, aunque representada por las tres líneas celulares, de localización paratrabecular, predominante mieloide.

Se realiza estudio de inmunohistoquímico que muestra que los linfocitos neoplásicos son positivos para CD20, con expresión muy focal para PAX-5 y ausencia de expresión para CD79a, CD10, BCL-2, CD23, CD5, CD3, Ciclina D1 y TdT. Se observa una población muy escasa de linfocitos TCD3 y CD5 positivos. La mieloperoxidasa destaca la población mieloide residual

Se observa celularidad de distribución heterogénea, de aproximadamente el 30%, presencia de infiltración con patrón intersticial predominante y difuso. Fuente: Propia autoría.

**Figura 3 - Eco abdominal total.**



Ultrasonido de abdomen con transductor multifrecuencia, barridos longitudinales y transversales: observando Bazo: 11.2x6.9x7.8 cm con volumen de 315 cc aumentado de tamaño, de ecogenicidad normal. No hay lesiones focales. Fuente propia Fuente: Propia autoría.

**Tratamiento**

Se formula un ciclo de quimioterapia, Rituximab 566 MG IV día, Ciclofosfamida 1000 MG IV día, Vincristina 2 MG IV día, Prednisona 100 MG VO día y Pegfilgrastim 6 MG SC día. El paciente cumplió con los ciclos propuestos. Por conducta médica se decide dar remisión y control cada 6 meses con cuidados paliativos, donde se ha detallado un buen estado general.



#### 4. Discusión

La LCP, clasificada según la OMS dentro de los Trastornos Linfoproliferativos Crónicos. Son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la expansión monoclonal y la acumulación de linfocitos de apariencia madura que tienen una ventaja proliferativa y / o de supervivencia sobre sus contrapartes normales en diferentes órganos como la médula ósea, la sangre y los ganglios linfáticos. La OMS refleja el consenso internacional y se basa en factores patológicos, genéticos, moleculares y clínicos, las neoplasias linfoides se clasifican según la etapa de maduración y el linaje donde ocurre la transformación neoplásica. (cyt-cytouser, s. f.)

De acuerdo con otros reportes, se establece similitud con relación a la edad, sexo, ocupación, sintomatología clínica que presento el paciente. Cronológicamente cuando se efectuó el diagnóstico de LCP, no se contaba para el momento con publicaciones relacionadas con los avances en el campo molecular. En los últimos años se han logrado avances significativos para mejorar la calidad de vida de los pacientes, ya que hay mayor precisión en la etiología diagnóstica de la enfermedad y se abre el campo para investigar sobre nuevas dianas terapéuticas.

**Tabla 5** - Actualización sobre El Diagnóstico diferencial entre de Leucemia De Células Pilosas y otros trastornos linfoproliferativos crónicos. (Mendez-Hernandez et al., 2023) (Aldera & Govender, 2020) (Durham et al., 2017) (Maitre et al., 2022) (Dearden, 2022) (Salem et al., 2019).

Enfermedad	Definición	Características
<b>LCP</b>	Es una leucemia crónica, poco frecuente y de progresión lenta, que se caracteriza por la presencia de linfocitos B patológicos en sangre o médula ósea, pancitopenia esplénica y en sangre periférica monocitopenia significativa y marcada susceptibilidad a las infecciones.	<p><b>Recuento de leucocitos:</b> leucopenia</p> <p><b>Citomorfología:</b> Linfocitos con proyecciones citoplasmáticas irregulares y finas, núcleos moderadamente grandes de forma ovalada con hendiduras, puede ser plegado con patrón homogéneo de cromatina, citoplasma azul pizarra.</p> <p><b>Inmunofenotipo:</b> puntuación inmunológica de tres o cuatro basada en la expresión de CD11c, CD103, CD123 y CD25. Anexina A1 positiva en el 75%</p> <p><b>Alteraciones citogenéticas:</b> Presencia de la mutación somática BRAF V600E, en un 80% de los pacientes. Activa de forma constitutiva BRAF mediante la autofosforilación de la proteína y la vía de señalización MEK - ERK.</p> <p><b>Hallazgos en médula ósea:</b> infiltración de grado variable. Los patrones nodulares de infiltración de la médula ocurren rara vez.</p> <p><b>Compromiso esplénico:</b> Se relaciona 80 a 90% de los casos, el borde del bazo se extiende más de 8 cm por debajo del reborde costal izquierdo en el 25% y tiene compromiso a expensas de la pulpa roja</p> <p><b>Diagnóstico:</b> citometría de flujo y biopsia de médula ósea</p>
<b>LCP Variante</b>	Es un linfoma/leucemia maligno esplénico de células B, poco frecuente y caracterizado por LB circulantes atípicos con morfología intermedia entre prolinfocitos y células peludas.	<p><b>Recuento de leucocitos:</b> Normal o levemente aumentado</p> <p><b>Citomorfología:</b> linfocitos con núcleo uni o bilobulado, nucléolo prominente y prolongaciones citoplasmáticas.</p> <p><b>Inmunofenotipo:</b> Positividad para CD11c, Negatividad para CD25 y la mutación BRAF-V600E. CD123 es inconstante y débilmente positivo.</p> <p><b>Alteraciones citogenéticas:</b> Alta prevalencia de las mutaciones de la CCND3 y la U2AF1.</p> <p><b>Hallazgos en médula ósea:</b> Patrón intrasinusoidal, sin aumento de fibras de reticulina.</p> <p><b>Compromiso esplénico:</b> Expansión de la pulpa roja con lagos sanguíneos y pulpa blanca atrófica.</p> <p><b>Diagnóstico:</b> Análisis de la inmunohistoquímica por citometría de flujo</p>
<b>Linfoma esplénico de la zona marginal</b>	Es un linfoma no Hodgkin de células B maduras que se origina en la zona marginal de la pulpa blanca del bazo.	<p><b>Recuento de leucocitos:</b> Normal o levemente disminuido.</p> <p><b>Citomorfología:</b> linfocitos con citoplasma basófilo, prolongaciones delgadas cortas, unipolares.</p> <p><b>Inmunofenotipo:</b> CD11c +/-, CD25, CD123, CD103 y la mutación BRAF-V600E son negativos.</p> <p><b>Alteraciones citogenéticas:</b> mutaciones en CCND3 en más del 50% de las células neoplásicas. Mutaciones o pérdidas recurrentes en el gen BCOR, se relaciona con la</p>

		Deleción 7q, Trisomía 3, Trisomía 18. <b>Hallazgos en médula ósea:</b> Patrón nodular e Intrasinusoidal <b>Compromiso esplénico:</b> Compromiso de pulpa roja y blanca con expansión de esta última. <b>Diagnóstico:</b> Biopsia de médula ósea y análisis inmunohistoquímico.
--	--	---

Fuente: Propia autoria.

Actualmente se abre un panorama amplio para los pacientes con LCP, se dan nuevas herramientas diagnósticas desde el punto de vista de la biología molecular, la citogenética y la epigenética (Mendez-Hernandez et al., 2023). Efectuando una revisión sistemática en bases de datos se encontraron nuevas pesquisas con diferentes marcadores moleculares, para establecer diagnósticos certeros de la enfermedad y dar un direccionamiento puntual ante una patología que ha sido un reto para los clínicos (Marrero & Suárez, 2020).

Investigaciones adelantadas desde el punto de vista molecular determinaron hallazgos en el gen MAP2K1, que codifica una enzima implicada en la fosforilación y síntesis de proteínas de la familia de las quinasas, en la cual los pacientes con LCP presentan un patrón de prevalencia que oscila en un 22% (Durham et al., 2017).

En el ciclo celular se encontraron disfunciones, se estableció la determinación del inhibidor 1B de quinasa dependiente de ciclina (CDKN1B), enzima codificada en humanos por el gen p27Kip1. Esta proteína pertenece a la familia de inhibidoras de las quinasas dependientes de ciclinas Cip/Kip. CDKN1B, se une e impide la activación de los complejos ciclina E/Cdk2 o ciclina D/Cdk4, controlando así la progresión en la fase G1. Se documenta un patrón de prevalencia de la expresión en 10% - 16% del grupo de pacientes con LCP (Troussard et al., 2022).

En la vía NFκB, se determinó la mutación KLF2, el cual es un factor de transcripción que se une a secuencias específicas de ADN, controlando así la transcripción de la información genética de ADN a ARN mensajero. Dicho factor controla la diferenciación de múltiples subpoblaciones de células B. La expresión KLF2 interviene en la vía MEK-5, se trata de una proteína perteneciente a una familia de factores en la que los átomos de zinc unidos a varios residuos de cisteína que determinan su morfología molecular. Se documenta un patrón de prevalencia de la expresión en 13-15-16% del grupo de pacientes con LCP (Troussard et al., 2022).

En los empalmosomas, organelas celulares en las cuales se producen reacciones de escisión y empalme, que eliminan intrones en las moléculas precursoras de ARN mensajero. Allí se detectó otra mutación p53, el producto del gen TP53 juega un papel clave en la detección del ciclo celular en la fase G1 y por tanto, se comporta como un supresor de tumores. Se documenta un patrón de prevalencia de la expresión en 2 - 28% en los pacientes con LCP. Los expertos recomiendan evaluar esta expresión en caso de resistencia al tratamiento con análogos de nucleósidos de purina (PNA) (Troussard et al., 2022).

La vía de señalización Notch juega un papel crucial en diferentes etapas del desarrollo celular, como la proliferación, el crecimiento, la diferenciación y la apoptosis. Estudios recientes demuestran que según el nivel de expresión y el contexto celular, los receptores Notch desempeñan un papel en la resistencia a la apoptosis en células malignas. Se documenta un patrón de prevalencia de la expresión en Notch 1 (4-13%), Notch 2 (0 - 4%) en los pacientes con LCP.

En los Reguladores epigenéticos, se detectaron cambios en la metilación del ADN, la modificación de las histonas, la remodelación de los nucleosomas y la focalización mediada por ARN los cuales regulan procesos biológicos que son fundamentales para la génesis del cáncer.

Se estableció la presencia de la enzima KMT2C (histona metiltransferasa) con un patrón de prevalencia de la expresión del 15%. En este sentido también se determinó la presencia de las proteínas ARID1A, ARID1B, subunidades del complejo de la cromatina relacionados con la familia SWI / SNF. ARID1A es un gen supresor de tumores con frecuencia mutan y ARID1B es esencial para la formación y estabilización del complejo SWI / SNF, el cual regula muchos procesos



celulares como el desarrollo, la proliferación, la diferenciación y la reparación del ADN y la supresión tumoral. Se documenta un patrón de prevalencia de la expresión en 4 - 5% en los pacientes con LCP (Sato et al., 2018).

Otros hallazgos relacionados con la epigenética son KDM6A (histona desmetilasa) con una prevalencia del 0-2%, CBEBBP con una prevalencia del 5-6%. BCOR gen que recopila un regulador epigenético involucrado en la especificación de la diferenciación celular. El gen correpressor transcripcional BCL-6 (BCOR) está ubicado en Xp11.4 y codifica una proteína que participa en la represión transcripcional en asociación con BCL-6. Las mutaciones de BCOR se están identificando en un número creciente de tumores que son diversos en su ubicación anatómica y entorno clínico. Los estudios lo relacionan con una prevalencia de 0-5% de los pacientes con LCP (Troussard et al., 2022; Aldera & Govender, 2020).

## Conflictos de interés

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

## 5. Conclusión

La forma de presentación más frecuente de la LCP, cursa con pancitopenia, esplenomegalia, monocitopenia. Es un síndrome linfoproliferativo crónico caracterizado por la presencia en sangre periférica de células linfoides de tamaño mediano con citoplasma amplio y prolongaciones. Según la revisión sistemática efectuada la LCP, tiene una baja prevalencia; en la actualidad se cuenta con investigaciones a nivel molecular que mejoran la expectativa de vida del paciente (Bohn et al., 2022), investigaciones en las cuales es importante mencionar el rol del género y la actividad agrícola con la presentación de la LCP (Epperla et al., 2023; Gargiulo et al., 2023). Al momento del análisis de caso, se contó con la sintomatología clínica, aspirado y biopsia de médula ósea, la citometría de flujo y otras ayudas que dieron elementos de juicio para establecer el diagnóstico.

## Referencias

- Aldera, A. P., & Govender, D. (2020). Gene of the month: BCOR. *Journal of Clinical Pathology*, 73(6), 314-317. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206513>
- Bohn, J.-P., Neururer, S., Pirklbauer, M., Pircher, A., & Wolf, D. (2022). Hairy Cell Leukemia Patients Have a Normal Life Expectancy—A 35-Year Single-Center Experience and Comparison with the General Population. *Cancers*, 14(5), Article 5. <https://doi.org/10.3390/cancers14051242>
- Cazzola, M. (2016). Introduction to a review series: The 2016 revision of the WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. *Blood*, 127(20), 2361-2364. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-657379>
- Cheah, C. Y., & Seymour, J. F. (2023). Marginal zone lymphoma: 2023 update on diagnosis and management. *American Journal of Hematology*, 98(10), 1645-1657. Scopus. <https://doi.org/10.1002/ajh.27058>
- cyt-cytouser. (s. f.). Description. *Cytognos, S.L.* <https://www.cytognos.com/academy/chronic-lymphoproliferative-disorders/description/>
- Dearden, C. (2022). It's a BRAF new world for hairy cell leukemia. *Blood*, 140(25), 2649-2650. <https://doi.org/10.1182/blood.2022017939>
- Durham, B. H., Getta, B., Dietrich, S., Taylor, J., Won, H., Bogenberger, J. M., Scott, S., Kim, E., Chung, Y. R., Chung, S. S., Hüllein, J., Walther, T., Wang, L., Lu, S. X., Oakes, C. C., Tibes, R., Haferlach, T., Taylor, B. S., Tallman, M. S., & Abdel-Wahab, O. (2017). Genomic analysis of hairy cell leukemia identifies novel recurrent genetic alterations. *Blood*, 130(14), 1644-1648. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-01-765107>
- Epperla, N., Zhao, Q., Anghelina, M., Neal, J., Blachly, J. S., Rogers, K. A., Lozanski, G., Oakes, C. C., Bhat, S. A., Zent, C. S., Banerji, V., Grever, M., & Andritsos, L. A. (2023). Impact of sex on outcomes in patients with hairy cell leukemia. An HCL patient data registry analysis. *American Journal of Hematology*, 98(5), E116-E118. <https://doi.org/10.1002/ajh.26881>
- Gargiulo, E., Giordano, M., Niemann, C. U., Moussay, E., Paggetti, J., & Morande, P. E. (2023). The protective role of the microenvironment in hairy cell leukemia treatment: Facts and perspectives. *Frontiers in Oncology*, 13. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2023.1122699>
- Maitre, E., Cornet, E., Salaün, V., Kerneves, P., Chèze, S., Repesse, Y., Damaj, G., & Troussard, X. (2022). Immunophenotypic Analysis of Hairy Cell Leukemia (HCL) and Hairy Cell Leukemia-like (HCL-like) Disorders. *Cancers*, 14(4). Scopus. <https://doi.org/10.3390/cancers14041050>
- Marrero, Y. T., & Suárez, V. M. (2020). Aplicaciones de la citometría de flujo en el estudio de los síndromes linfoproliferativos crónicos. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 36(1), Article 1. <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1137>

Mendez-Hernandez, A., Moturi, K., Hanson, V., & Andritsos, L. A. (2023). Hairy Cell Leukemia: Where Are We in 2023? *Current Oncology Reports*, 25(8), 833-840. <https://doi.org/10.1007/s11912-023-01419-z>

Moreno Rueda, L. Y., Bryant, D., Tapper, W. J., Weston-Bell, N. J., Wedge, D. C., Ansari-Pour, N., & Sahota, S. S. (2023). The genomic landscape and clonal evolutionary trajectory of classical hairy cell leukemia. *Leukemia*, 37(4), Article 4. <https://doi.org/10.1038/s41375-023-01823-1>

Salem, D. A., Scott, D., McCoy, C. S., Liewehr, D. J., Venzon, D. J., Arons, E., Kreitman, R. J., Stetler-Stevenson, M., & Yuan, C. M. (2019). Differential Expression of CD43, CD81, and CD200 in Classic Versus Variant Hairy Cell Leukemia. *Cytometry Part B - Clinical Cytometry*, 96(4), 275-282. Scopus. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21785>

Sato, E., Nakayama, K., Razia, S., Nakamura, K., Ishikawa, M., Minamoto, T., Ishibashi, T., Yamashita, H., Iida, K., & Kyo, S. (2018). ARID1B as a Potential Therapeutic Target for ARID1A-Mutant Ovarian Clear Cell Carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(6), 1710. <https://doi.org/10.3390/ijms19061710>

SH, S., E, C., NL, H., ES, J., SA, P., H, S., & J, T. (s. f.). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Recuperado 29 de octubre de 2023, de <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Haematopoietic-And-Lymphoid-Tissues-2017>

Soledad, S. M., Ignacio, L. L., Romina, A., & Fernando, B. R. (2012). *Leucemia de células vellosas: Estrategia terapéutica*.

Soong, D., Kumar, P., Jatwani, K., Park, J., Dogan, A., & Taylor, J. (2021). Hairy Cell Leukemia Masquerading as CD5+ Lymphoproliferative Disease: The Importance of BRAF V600E Testing in Diagnosis and Treatment. *JCO Precision Oncology*, 5, 1035-1039. <https://doi.org/10.1200/PO.20.00518>

Troussard, X., Maître, E., & Cornet, E. (2022). Hairy cell leukemia 2022: Update on diagnosis, risk-stratification, and treatment. *American Journal of Hematology*, 97(2), 226-236. <https://doi.org/10.1002/ajh.26390>

Yap, J., Yuan, J., Ng, W. H., Chen, G. B., Sim, Y. R. M., Goh, K. C., Teo, J., Lim, T. Y. H., Goay, S. M., Teo, J. H. J., Lao, Z., Lam, P., Sabapathy, K., & Hu, J. (2023). BRAF(V600E) mutation together with loss of Trp53 or pTEN drives the origination of hairy cell leukemia from B-lymphocytes. *Molecular Cancer*, 22(1). Scopus. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01817-8>