

# Leucemia prolinfocítica-T

## Uma entidade clínica rara

Maria João Costa\*, A Carmo\*\*, Lurdes Guerra\*\*, J Fajardo\*\*, Fernanda Lourenço\*\*\*, Margarida Carneiro de Moura\*\*, JJG Oliveira\*\*\*\*, JMF Lacerda\*\*\*\*\*

### Resumo

*A leucemia prolinfocítica T (LPL-T) é uma entidade clínica rara, que representa cerca de 1% das leucemias em geral. Os autores descrevem dois casos clínicos que são paradigmáticos desta situação. Discutem-se em seguida as características clínico-laboratoriais, o seu diagnóstico diferencial e as diferentes abordagens terapêuticas. Destacam-se os novos análogos das purinas, como terapêutica prometedora que se prevê venham finalmente a melhorar o prognóstico desta doença. Até este momento, os doentes apresentam, nas melhores séries, sobrevidas inferiores a 1 ano.*

**Palavras chave:** leucemia prolinfocítica T, análogos das purinas, pentostatina.

### Abstract

*T-Prolymphocytic leukemia is a rare entity and represent 1% of all leukemias. Its clinical and laboratory findings are described. Differential diagnosis and treatment are focused, with greater attention on the new purine analogues. Two paradigmatic cases are presented.*

**Key words:** T-Prolymphocytic leukemia, purine analogues, pentostatin.

### Introdução

A leucemia prolinfocítica (LPL) foi reconhecida como entidade clínico-morfológica há cerca de 20 anos. A descrição inicial foi feita em 1974 por Galton e colaboradores<sup>1</sup>, que publicaram uma série de 15 doentes anteriormente considerados como tendo o diagnóstico de leucemia linfática crónica. Mais recentemente, o uso de marcadores celulares no estudo das neoplasias linfóides permitiu distinguir duas linhagens de prolinfócitos (PL): B e T<sup>2</sup>. As incidências relativas são respectiva-

mente de 80% e 20%<sup>3</sup>. No universo das leucemias, a LPL apresenta uma incidência global de 4 a 6 %, enquanto a sua variante T constitui apenas 1% das mesmas<sup>3</sup>. Esta forma, mais rara, assume contornos clínico-laboratoriais únicos e tem indicações terapêuticas específicas, assim como um prognóstico muito fechado<sup>4</sup>. Apresentamos dois casos clínicos paradigmáticos que tivemos oportunidade de seguir na Unidade de Tratamento Intensivo de Doentes Hematológicos (UTIDH) do Hospital de Santa Maria.

### Caso 1

LCG, sexo masculino, 65 anos, internado na UTIDH por quadro de astenia, cefaleias e púrpura cutânea, com dez dias de evolução. Ao exame objectivo evidenciavam-se mau estado geral, petéquias e equimoses generalizadas, hepatosplenomegalia volumosa, microadenopatias generalizadas e lesões cutâneas maculo-papulares violáceas disseminadas. Os exames complementares mostravam: Hb-10,1 gr/dl, VGM-98,4fl, leucocitos-450.000/mm<sup>3</sup> (neutrófilos-6%, linfocitos-3%, monocitos-2% e PL-89%); plaquetas -75.000/mm<sup>3</sup>, TGO-132 U/l, TGP-146 U/l, fosfatase alcalina-130 U/l, desidrogenase láctica-1887 U/l, bilirrubina directa 40U/l, bilirrubina total-85 U/l, beta2 microglobulina - 5,9 mg/dl. O mielograma revelou uma medula óssea infiltrada por 99% de células com características morfológicas de prolinfócitos, cuja imunofenotipagem foi a seguinte: Tdt-2%; CD2-70%; CD3- 0%; CD4-65%; CD8-0%;CD10-0%; CD19-0%; CD25-0%; HLA-DR-3%; FMC7-0%. A biópsia cutânea revelou infiltração dérmica em toalha por elementos linfóides. O doente iniciou terapêutica com CHOP (ciclofosfamida - 750 mg/m<sup>2</sup> i.v., d1; adriamicina 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. d1; vincristina -2 mg i.v., d1; prednisona - 100 mg p.o., d1-5), tendo falecido ao vigésimo dia de internamento, na sequência de hemorragia intracerebelosa maciça, confirmada por exame necrópsico.

### Caso 2

DCJ, sexo masculino, 61 anos. Internado na UTIDH por astenia, emagrecimento e gengivorragias. Do exame objectivo refere-se mau estado geral, palidez, febre, discrasia hemorrágica cutâneo-mucosa, hepatosplenomegalia moderada, microadenopatias generalizadas e lesões cutâneas maculo-papulares do tronco e superfícies de extensão dos membros. Os exames complementares mostravam: Hb 6,3 gr/dl; VGM -113, 1 fl; leucocitos - 312.000/mm<sup>3</sup> (neutrófilos-0%, linfocitos- 20%, PL-80%); plaquetas -10.000/mm<sup>3</sup>; creatinina - 147 U/l; desidrogenase láctica - 3.027 U/l. A radiografia de tórax demonstrava a existência de adenopatias hilares bilaterais. O mielograma revelava infiltração por 90% de PL, fosfatase ácida +, CD2+, CD3+, CD4+, CD7+, CD8-, CD19-, CD25-. Iniciou terapêutica com MINE (ifosfamida - 1,33gr/m<sup>2</sup>/d, iv, 3 dias; mesna - 1,33 gr/m<sup>2</sup>,iv, 4 horas após ifosfamida, seguida de 500mg,po, às 4,8 e 16 horas após ifosfamida,3 dias;

\* Interna do Internato Complementar de Hematologia Clínica

\*\* Assistente Hospitalar Graduado de Hematologia Clínica

\*\*\* Assistente Eventual de Hematologia Clínica

\*\*\*\* Chefe de Serviço de Hematologia Clínica

\*\*\*\*\* Professor Catedrático da Faculdade de Medicina de Lisboa  
Serviço de Medicina 1 do Hospital de Santa Maria, Lisboa

mitoxantrona - 8mg/m<sup>2</sup>,iv, 1 dia; etoposido - 65 mg/m<sup>2</sup>/d.iv,3 dias). O mielograma ao 14° dia após terapêutica demonstrava "remissão parcial" (infiltração por 5% de PL). Ao 21° dia repetiu um ciclo com características idênticas. O mielograma de reavaliação, realizado ao 20° dia, revelava infiltração por 6% PL. Ao 28° dia após o segundo MINE fez terapêutica com 2-desoxicoformicina (4mg/m<sup>2</sup>, 12/12h,iv,1 dia). O mielograma de reavaliação demonstrava "remissão completa" (medula de celularidade pobre, sem elementos atípicos). O doente suportou sem intercorrências os dois ciclos de MINE, tendo feito após infusão de 2-desoxicoformicina um período prolongado de aplasia (25 dias), durante o qual se diagnosticaram uma pneumonia intersticial, sem agente isolado e um quadro de hemorragia subaracnoideia, de aparecimento espontâneo, das quais recuperou com a terapêutica instituída. Teve alta ao 83.º dia de internamento, com: Hb - 9,7gr/dl; leucocitos - 5.450/mm<sup>3</sup> (neutrófilos-75%, linfocitos-22%, mielócitos3%); plaquetas -11 0.000/mm<sup>3</sup>. As populações linfocitárias do sangue periférico revelavam: CD2-90%(270/mm<sup>3</sup>), CD19-4%(12/mm<sup>3</sup>), CD4-40%(120/mm<sup>3</sup>), CD8-42%(126/mm<sup>3</sup>). O doente estava em remissão completa, comprovada por mielograma.

**Discussão**

A LPL caracteriza-se por atingir predominantemente o sexo masculino, surgindo habitualmente na 5.ª ou 6.ª décadas de vida <sup>4</sup>.

Os sintomas são caracteristicamente inespecíficos, tais como emagrecimento, quebra do estado geral, astenia, anorexia, febre e suores noturnos, com rápido agravamento <sup>4</sup>.

O exame objectivo revela habitualmente palidez e hepatosplenomegalia volumosa, ao que se somam, no caso da variante T, as lesões cutâneas infiltrativas, as adenopatias generalizadas e os derrames das serosas <sup>4</sup>.

O achado laboratorial *major* é a hiperleucocitose (nº de leucócitos superior a 100.000/mm<sup>3</sup>), mais acentuada na forma T (nº de leucócitos superior a 250.000/mm<sup>3</sup>), e constituída obrigatoriamente por mais de 55% de PL <sup>4</sup>. Os exames complementares essenciais ao diagnóstico, para além da observação do esfregaço de sangue periférico com identificação e quantificação dos PL, são: o mielograma que confirma a infiltração medular por PL e a fenotipagem imunológica dos leucócitos. É esta que permite o diagnóstico diferencial entre as formas LPL-B e LPL-T (vidé Quadro 1).

A LPL-T caracteriza-se por um fenótipo pós-tímico (Tdt-,CD2+, CD5+ ,CD7+) em que 65% dos casos os PL são CD4+ e CD8-, 21% coexpressam os dois, ou seja, são CD4+ e CD8+ e 13% são CD4- e CD8+ <sup>4,5</sup>.

O cariótipo, quando realizado, revela em 76% dos casos anomalias do cromossoma 14 e em 53% trisomia 8 <sup>5,6,7,8</sup>.

A serologia para o HTLV 1 é sempre negativa.

O diagnóstico diferencial faz-se evidentemente com a LPL-B e com as outras proliferações clonais T, com fenótipo pós-tímico: síndrome de Sézary (SS), leucemia linfoma de células T do adulto (LLTA) e leucemia linfocítica crónica T (LLC-T) <sup>4,8</sup>.

O prognóstico é reservado, com sobrevida média de cerca de 6 meses <sup>5,9</sup>, pelo que têm sido tentadas várias abordagens terapêuticas: esquemas de poliquimioterapia de eficácia comprovada em linfomas (eg. CHOP, MINE) <sup>8,9</sup>, esplenectomia <sup>2</sup>, leucaferese periódica <sup>2</sup>, alfa-interferão <sup>2</sup>, sempre com resultados terapêuticos modestos. Mais recentemente, os novos análogos das purinas (fludarabina, pentostatina e cladribina) foram introduzidos na abordagem terapêutica das doenças linfoproliferativas crónicas, nas quais se integra a LPL, com especial destaque para a pentostatina no caso especial da LPL-T <sup>(10,11,12)</sup>. Este medicamento, cujos resultados terapêuticos publicados na literatura são controversos, é apontado como sendo particularmente eficaz na LPL-T CD4+ CD8- já que tem citotoxicidade específica para o linfócito T "helper" (CD4+,CD8-). Alguns autores obtiveram respostas em mais de 50% dos doentes <sup>5,10,11,12</sup>. É de notar, no entanto, o alto grau de toxicidade inerente a este fármaco, de que se salienta, para além da imunossupressão grave e de longa duração (pode prolongar-se até um ano), feita à custa dos linfócitos CD4+ CD8- <sup>11,12</sup>, a toxicidade também grave e frequente a nível do sistema nervoso central <sup>11,12</sup>. A cladribina, de que dispomos muito recentemente, surge também com resultados prometedores e em contrapartida com baixo índice de toxicidade. Surgem, assim, novas perspectivas terapêuticas com utilização destes fármacos quer isoladamente, quer em associação com outros citotóxicos que carecem de confirmação em estudos posteriores. Talvez seja possível, num futuro que se deseja próximo, aumentar a sobrevida dos doentes com LPL-T, mediante o emprego deste novo armamentário terapêutico.

**QUADRO 1**

	LPL-T	LPL-B
Ig superfície	-	+
CD5	+	-
CD2	+	-
CD7	+	-
CD3	+	-
CD4	+/-	-
CD8	+/-	-
Tdt	-	-
HLADR	-	+
FMC7	-	+
CD10	-	+
CD19	-	+
CD20	-	+

## Bibliografía

1. Galton DAG, Goldman JM, Wiltshaw E, Catovsky D, Henry K and Goldenberg J . Prolymphocytic Leukaemia. Br J Haemat 1974;27: 7-23.
2. Silber R, Stahl R . Chronic Lymphocytic Leukaemia and related disease. In: Williams JW, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA, editors. Hematology. 4th ed. New York: McGraw-Hill 1990:1005-1025.
3. Catovsky D, Wechsler A, Matutes E et al. The membrane phenotype of T- prolymphocytic Leukaemia. Scand J Haemat 1990;29:398-404.
4. Catovsky D, Foa R. Prolymphocytic leukaemia. In: Catovsky D, Foa R, editors. The Lymphoid Leukaemias. Cambridge: Butterworths 1990:132-155.
5. Matutes E, Brito-Babapulle V, Swansbury J, Ellis J, Morilla R, Dearden C, Sempere A and Catovsky D. Clinical and laboratory features of 78 cases of T- Prolymphocytic Leukaemia. Blood 1991; 78:3269-3274.
6. Brito-Babapulle V, Pourfret M, Matutes E, Catovsky D. Cytogenetic studies on Prolymphocytic Leukaemia II. T cell Prolymphocytic Leukaemia. Blood 1987; 70:926-939.
7. Brito-Babapulle V, Catovsky D. Chromosome abnormalities in Mature T Cell Malignancies. In: The Leukemic Cell. Edinburg: Livingstone 1991: 327-358.
8. Schumacher HR, Cotelingam JD. Chronic Lymphocytic Leukemia and related disorders (T- Cell). In: Chronic Leukemia, approach to diagnosis. Schumacher HR, Cotelingam JD, editors. New York: Igaku-Shoin 1993:106-116.
9. Chan WC, Check IJ, Heffner LT, Gordon D, Whitsett C, Brynes RK . Prolymphocytic Leukemia of Helper Cell Phenotype. Report of a case and review of the scientific literature. Am J Clin Pathol 1982; 77: 643-651.
10. Newland AC, Turnbull AL, Bainbridge D, Jenkins GC. Complete remission in T Cell Prolymphocytic Leukemia. Br J Haemat 1980; 45: 513-517.
11. O. Dwyer PJ, Wagner B, Leyland-Jones B et al . 2 Deoxycofomycin (Pentostatin) for Lymphoid Malignancies . Am J Int Med 1988 ;108:733-743.
12. Saven A, Piro L. Newer purine analogues for the treatment of Hairy- Cell Leukemia. New Eng J Med. 1994;330:691-697.