

# REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

## Biología molecular de leucemia de células peludas

Lic. Mercedes Bárbara Pierra Antúnez<sup>1</sup>, Dra. Bismay Machado Cobas<sup>2</sup>, Lic. Alexei Santana Galano<sup>3</sup>, Lic. Yasenia Laffita Abad<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Licenciada en Bioquímica. Asistente. Filial de Ciencias Médicas de Baracoa. Guantánamo. Cuba.

<sup>2</sup> Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Máster en Atención Integral a la Mujer. Asistente. Filial de Ciencias Médicas de Baracoa. Guantánamo. Cuba.

<sup>3</sup> Licenciado en Bioquímica. Asistente. Filial de Ciencias Médicas de Baracoa. Guantánamo. Cuba.

<sup>4</sup> Licenciada en Lenguas Extranjeras Especialidad Inglés. Centro Municipal de Información de Ciencias Médicas de Baracoa. Guantánamo. Cuba.

---

## RESUMEN

La leucemia de células peludas es una neoplasia poco frecuente de origen B. Responde generalmente bien al tratamiento. Causa daños en médula ósea, bazo e hígado. Se desconoce la mayor parte de las mutaciones, aunque se sobreexpresa la actividad de ERK. Las células neoplásicas producen y reciben la acción de numerosas citoquinas, proteínas de adhesión y otras. Se realiza una revisión bibliográfica donde se analizan aspectos, tales como: etiología, adhesión y asentamiento.

**Palabras clave:** leucemia células peludas, tumores linfopoyéticos, leucemias

---

## INTRODUCCIÓN

La leucemia de células peludas constituye alrededor del 2% de todas las leucemias. Se ha demostrado su origen en el linaje de linfocitos B, predomina en varones, raza blanca y edad media. El adjetivo "peluda" es explicado por el hecho de que las células leucémicas tienen

prolongaciones pilosas que se ven mejor con el microscopio de contraste de fases (Figura 1).



Figura 1 Microscopía con contraste de fases muestra células tumorales con finas expansiones del citoplasma de aspecto piloso (Tomado de Cotran R., Kumar V., Collins T., Robbins Patología Estructural y Funcional , Mac-Graw Hill Interamericana, 2007, pág. 675-726)

Entre los tumores malignos hemolinfopoyéticos, la Leucemia de Células Peludas es particularmente sensible a la quimioterapia. Responde al Interferón como resultado sobre las rutas TNF/NFkB. Se desconoce por qué la leucemia de células peludas es tan sensible a los análogos de nucleótidos.

En esta neoplasia las células se acumulan en la pulpa roja del bazo y destruyen la pulpa blanca, formando la llamada pseudosinosis, al reemplazar las células endoteliales de la pulpa roja, moldeando los canales vasculares ensanchados. Esto causa que los hematíes se acumulen en el bazo, lo cual provoca la anemia característica en esta enfermedad.

En la médula ósea la enfermedad produce fibrosis extensiva, inhibiendo la hematopoyesis normal. Las células tumorales interactúan con el componente de la matriz del tejido, el ácido hialurónico, estimulando la síntesis del Factor de Crecimiento de Fibroblasto; esta citoquina estimula las células malignas para sintetizar y secretar Fibronectina, un componente muy importante de la matriz de la médula ósea en la leucemia de interés. Han sido descritas anomalías de monocitos, células T, NK, células dendríticas, plaquetas y neutrófilos. Probablemente debido a la producción de citoquinas represoras.

En el hígado las células tumorales infiltran tanto los sinusoides hepáticos como el tracto portal; en los senos no se sintetiza fibronectina por la carencia de ácido hialurónico, en contraste con el tracto portal donde el polisacárido ácido es abundante, de ahí que se observe fibrosis extensiva en esta última localización.

Usualmente los nodos linfáticos están pocos afectados por la enfermedad porque las células leucémicas carecen de receptores (probablemente L-selectina) necesarios para la entrada en los nodos.

## **DESARROLLO**

### **Etiología**

Las células peludas (CP), son clones tardíos de células B activadas que pueden estar relacionadas con células de memoria. Constantemente expresan un cambio de marcadores de superficie de células B (CD19, CD20, CD22). La expresión de inmunoglobulinas de superficie de un solo tipo de cadena ligera y el reordenamiento clonal de los genes de inmunoglobulinas confirman la naturaleza clonal de esta enfermedad.

Las CP son probablemente originadas a partir de células B con un grado de diferenciación medio-alto; aunque las células malignas carecen de las características de las células plasmáticas. Las células neoplásicas expresan algunos antígenos (FMC7, CD25, CD72 y CD40L) involucrados en la activación de células B; Además expresan antígenos como CD11c, CD68, CD103 y HC2, siendo consecuente tal observación con la naturaleza activada de los progenitores celulares.

Las CP no contienen anormalidades citogenéticas consecuentes o específicas: las causas genéticas permanecen desconocidas. Se manifiesta una falta de condensación de la cromatina y abundante citoplasma.

Las CP muestran una activación prominente de p38, MAPK, JNK y ERK1/2 no observado en células B o Leucemia Linfoblástica Crónica. La activación de p38 y JNK es mediada en la cascada enzimática correspondiente, por la fosforilación de los factores ATF-2 y c-Jun, proceso en el cual la Proteína Quinasa C debe desempeñar un papel relevante. A su vez, la activación de ERK es dependiente de Src. Aunque p38, MAPK y JNK pueden generar señales proapoptóticas, las CP sobreviven debido a que se supera el mecanismo de muerte por la activación constitutiva de ERK. La ERK es activada en la secuencia Ras→Raf→MEK→ERK. La proteína Quinasa C, probablemente la isoforma PKC $\alpha$ , ayuda a formar el complejo Ras-GTP/Raf.

Las CP expresan la enzima fosfatasa ácida tartrato resistente.

La causa del fenotipo activado de las CP no se conoce aún, pero persiste durante el cultivo *in vitro* y es probable que se origine a partir de eventos de oncogenes aun no conocidos.

### **Células peludas como posibles células de memoria**

Los clones de Leucemia CP exhiben un fenotipo homogéneo, tanto clínica como patológicamente, a diferencia de otras neoplasias linfoides. Las CP se asemejan a las células B de memoria, aunque carecen de CD27 (un marcador específico de células B de memoria normales); probablemente las CP están relacionadas con las células de la zona marginal del bazo con características de memoria.

### **Producción de citoquinas**

Las CP producen un número patogénicamente relevante de citoquinas y receptores de citoquinas (Tabla 1) y las Citoquinas pueden tener efectos autocrinos y paracrinos. Expresan receptores para IL2 (CD25) e IL3 (CD123); ambos útiles en el diagnóstico pero los efectos fisiológicos aun no han sido probados.

<b>Citoquinas</b>	<b>Receptores en CP</b>	<b>Comentarios</b>
TNF- $\alpha$	TNFR1 y RII presentes	Involucrados en la supervivencia de CP y respuesta a la terapia con IFN
IL-6	Presentes	Inducido probablemente por TNF. Pudiera participar en los efectos proliferativos del TNF
IL-10	No estudiado	Suprime la producción de citoquina TH1
GM-CSF	Receptor presente	Prolonga la supervivencia de CP e inhibe su motilidad
M-CSF	Receptor presente	Estimula quimioquinesis y quimiotaxis de las CP
FGF	Tanto FGFR1 como el coreceptor CD44v3 presentes	Involucrada en la producción de FN por la adherencia de las CP al ác. hialurónico
TGF $\beta$	No estudiado	Pudiera estar involucrada en la supresión de la producción y función normal de las células hematopoyéticas
IFN $\alpha$	Receptor presente	Induce la apoptosis de las CP en ausencia de adhesión celular y pudiera inducir producción autocrina de TNF

Tabla 1: Citoquinas y receptores producidos por la CP. (Tomado de Cawley J., The Biology of Hairy Cell Leukemia. Leukemia & Lymphoma, October 2009; 50(S1): 8–11=

## Adhesión y asentamiento

Los receptores de adhesión/asentamiento son frecuentemente activados (Tabla 2) e interactúan con sus ligandos sin estímulo adicional.

Integrinas	(CD)
receptores adhesión	
$\alpha_4\beta_1$	(49d/29)
$\alpha_5\beta_1$	(49e/29)
$\alpha_M\beta_2$	(11b/18)
$\alpha_X\beta_2$	(11c/18)
$\alpha_V\beta_3$	(51/61)
$\alpha_E\beta_7$	(103/b <sub>7</sub> )
CD44	

Tabla 2: Receptores de Adhesión en las CP. (Tomado de Cawley J., The Biology of Hairy Cell Leukemia. Leukemia & Lymphoma, October 2009; 50(S1): 8-11)

Un número de señales activan las CP (Tabla 3).

Señal	Posible Origen	Relevancia Fisiológica
Aumento del Ca <sup>2+</sup> intracelular	Salida desde compartimentos intracelulares en respuesta a señales de citoquinas autocrinas	Activación del mensajero
Incremento en la fosforilación de proteínas Tirosina Quinasas	Src constitutivamente activada	Activación de GTPasas Rho, PKC y de MAP quinasas
Rac y Cdc42	GEF activada por Src	Formación de microvellosidades de superficie y activación de MAP quinasas
PKC activadas	Activado por Ca <sup>2+</sup> , Diacilglicerol y Src	Regulación de las MAP quinasas y NFkB involucradas en la supervivencia celular y proliferación
MAP quinasas	Activación de ERK	JNK estimula la expresión de CD11c via la formación del complejo AP-1
NFkB activado	Señales autocrinas de TNF y de integrinas	Supresión de IAP involucrada en la sensibilidad de las CP al TNF inducido por IFN-a

## CONSIDERACIONES FINALES

La Leucemia de células peludas es una neoplasia derivada de linfocitos B con estadio intermedio o avanzado de maduración. Aunque no se identifican mutaciones, sí existen numerosas rutas intracelulares afectadas, con activación de ERK, y se producen citoquinas y receptores de éstas. Esta neoplasia afecta la médula ósea, el hígado y el bazo fundamentalmente. El pronóstico es bueno.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Arons E, Kreitman RJ. Molecular variant of hairy cell leukemia with poor prognosis. *Leuk Lymphoma*. 2011 Jun;52 Suppl 2:99-102.
2. Cawley J. The biology of hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2009 Oct;50 Suppl 1:8-11.
3. Cawley JC. The pathophysiology of the hairy cell. *Hematol Clin N Am* 2006;20:1011-1021.
4. Forconi F, Cencini E, Sicuranza A, Sozzi E, Lauria F. Molecular insight into the biology and clinical course of hairy cell leukemia utilizing immunoglobulin gene analysis. *Leuk Lymphoma*. 2011 Jan;52(1):15-23.
5. Hockley SL, Morgan GJ, Leone PE, Walker BA, Morilla A, Else M, Wotherspoon A, Dearden C, Catovsky D, Gonzalez D, Matutes E. High-resolution genomic profiling in hairy cell leukemia-variant compared with typical hairy cell leukemia. *Leukemia*. 2011 Jul;25(7):1189-92.
6. Hockley SL, Morilla A, Else M, Dearden C, Catovsky D, Morgan GJ, Matutes E, Gonzalez D. Higher expression levels of activation-induced cytidine deaminase distinguish hairy cell leukemia from hairy cell leukemia-variant and splenic marginal zone lymphoma. *Leukemia*. 2010 May;24(5):1084-6.
7. Hsieh YC, Chang ST, Chuang SS, Lu CL, Tsao CJ, Lin CN, Li CY. Hairy cell leukemia and variant in Taiwan: report of a variant case and literature review. *Int J Clin Exp Pathol*. 2011 Jan 5;4(2):183-9.
8. Polliack A., Tadmor T., Surface topography of hairy cell leukemia cells compared to other leukemias as seen by scanning electron microscopy. *Leukemia & Lymphoma* , June 2011, Vol. 52, No. S2 , Pages 14-17.
9. Robak T. Hairy-cell leukemia variant: recent view on diagnosis, biology and treatment. *Cancer Treat Rev*. 2011 Feb;37(1):3-10.
10. Sasaki M, Sugimoto K, Mori T, Karasawa K, Oshimi K. Effective treatment of a refractory hairy cell leukemia variant with splenic pre-irradiation and alemtuzumab. *Acta Haematol*. 2008;119(1):48-53.
11. Tiacci E, Liso A, Piris M, et al. Evolving concepts in the pathogenesis of hairy-cell leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2006;6: 437-448.
12. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, Holmes A, Kern W, Martelli MP, Pucciarini A, Bigerna B, Pacini R, Wells VA, Sportoletti P, Pettrossi V, Mannucci R, Elliott O, Liso A, Ambrosetti A, Pulsoni A, Forconi F, Trentin L, Semenzato G, Inghirami G, Capponi M, Di Raimondo F, Patti C, Arcaini L, Musto P, Pileri S, Haferlach C, Schnittger S, Pizzolo G, Foà R, Farinelli L, Haferlach T, Pasqualucci L, Rabadan R, Falini B. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med*. 2011 Jun 16;364(24):2305-15.
13. Robak T. Management of hairy cell leukemia variant. *Leuk Lymphoma*. 2011 Jun;52 Suppl 2:53-6.

14. Hashimoto Y, Tsukamoto N, Nakahashi H, Yokohama A, Saitoh T, Handa H, Matsushima T, Murakami H, Nojima Y, Karasawa M. Hairy cell leukemia-related disorders consistently show low CD27 expression. *Pathol Oncol Res.* 2009 Dec;15(4):615-21.
15. Summers TA, Jaffe ES. Hairy cell leukemia diagnostic criteria and differential diagnosis. *Leuk Lymphoma.* 2011 Jun;52 Suppl 2:6-10.
16. Arons E, Roth L, Sapolsky J, Suntum T, Stetler-Stevenson M, Kreitman RJ. Evidence of canonical somatic hypermutation in hairy cell leukemia. *Blood.* 2011 May 5;117(18):4844-51.
17. Arons E, Suntum T, Stetler-Stevenson M, Kreitman RJ. VH4-34+ hairy cell leukemia, a new variant with poor prognosis despite standard therapy. *Blood.* 2009 Nov 19;114(21):4687-95.

**Recibido:** 6 de marzo de 2012

**Aprobado:** 10 de abril de 2012

**Lic. Mercedes Bárbara Pierra Antúnez.** Filial de Ciencias Médicas de Baracoa. Guantánamo. Cuba. Email: [mpierra.gtm@infomed.sld.cu](mailto:mpierra.gtm@infomed.sld.cu)