

CENTRO UNIVERSITÁRIO TIRADENTES
CURSO DE BIOMEDICINA

VERÔNICA HEIDI CARVALHO FELIX

ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DA TRICOLEUCEMIA:
UMA REVISÃO DE LITERATURA

MACEIÓ
2017

VERÔNICA HEIDI CARVALHO FELIX

ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DA TRICOLEUCEMIA:
UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito para
obtenção do grau de bacharel em
Biomedicina no Centro Universitário
Tiradentes, no curso de Biomedicina.
Orientação: Prof^a. Renata Almeida
Rocha Maria

MACEIÓ
2017

VERÔNICA HEIDI CARVALHO FELIX

ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DA TRICOLEUCEMIA:
UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito para
obtenção do grau de bacharel em
Biomedicina no Centro Universitário
Tiradentes, no curso de Biomedicina.
Orientação: Prof^a. Renata Almeida
Rocha Maria

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Esp. Renata de Almeida Rocha Maria
Centro Universitário Tiradentes – UNIT/AL
Professor Orientador

Prof. Msc. Carlos Daniel de Passo Lobo
Centro Universitário Tiradentes – UNIT/AL
Professor Avaliador

Prof. Esp. Sabrina Gomes de Oliveira
Centro Universitário Tiradentes – UNIT/AL
Professor Avaliador

AGRADECIMENTOS

A Deus por sempre me colocar no caminho certo e por ter me dado forças para superar os obstáculos.

Aos meus pais que sempre fizeram o possível para que eu tivesse uma boa educação e não mediram esforços para isto. Em especial a minha mãe por ter me dado apoio nas horas mais difíceis.

Aos meus avós Vera e Salú (in memorian) por me incentivarem, me ouvirem, me apoiarem e enxergarem o melhor de mim quando ninguém e nem eu mesma conseguia vê.

Aos meus irmãos Valeska e Vitor por todo apoio que me deram ao longo dessa caminhada.

As minhas primas Araceli e Andreza por me estenderem a mão nos momentos de maior dificuldade.

Ao meu amigo, companheiro, eterno namorado e pai da minha princesa Hideki por me incentivar e puxar as minhas orelhas para concluir esse trabalho.

A minha princesa Harumi por me mostrar um amor inexplicável e que só cresce aqui dentro de mim.

Aos Professores Renata e Cristhiano por toda ajuda, apoio, incentivo, paciência. Sem dúvidas vocês são os melhores.

A toda equipe do Laboratório São Camilo por todo apoio e incentivo ao longo desse ano.

A todos os professores da UNIT por contribuírem de alguma forma na minha graduação.

“Não fui eu que ordenei a você? Seja forte e corajoso! Não se apavore nem desanime, pois o Senhor, seu Deus, estará com você por onde você andar”.

Josué 1:9

Dedico este trabalho a todas as pessoas
que sofrem com algum tipo de leucemia.

ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DA TRICOLEUCEMIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA.

CLINICAL AND LABORATORY ASPECTS OF TRICOLEUKEMIA: A LITERATURE REVIEW.

Verônica Heidi Carvalho Felix ¹
Renata de Almeida Rocha Maria ²

¹ Bacharelanda em Biomedicina do Centro Universitário Tiradentes (UNIT)

² Especialista em Hematologia e Docente da cadeira de Hematologia do Centro Universitário Tiradentes (UNIT)

RESUMO

Também chamada de Tricoleucemia, a Leucemia de células pilosas é um tipo incomum de neoplasia e uma variante de leucemia crônica, em torno de 1 a 2% dos casos, porém a realização do seu diagnóstico é crucial, que geralmente não é realizado de forma tão rápida. Geralmente acomete adultos, com idade média do sexo masculino. Ainda não se sabe realmente a causa da Tricoleucemia. O quadro clínico se assemelha ao de outras síndromes mieloproliferativas e sua confirmação se dá através da biopsia de medula óssea. Foi realizada uma revisão bibliográfica de trabalhos que investigaram os aspectos clínicos e laboratoriais dos pacientes portadores da Leucemia de células pilosas. A frequência com que ocorre a são de cerca de 950 novos casos por ano, está presente em cerca de 2% das neoplasias. Esse fenômeno ocorre devido a uma mutação nos linfócitos B, fazendo com que este tenha radiações citoplasmáticas, as chamadas células peludas. Essa identificação ocorre através de sangue periférico mas sua confirmação se dá através da biopsia de medula óssea. Sendo assim, os exames laboratoriais são indispensáveis para a liberação de um resultado fidedigno, evitando a liberação de um resultado errado que possa comprometer o paciente.

Palavras-chave: Tricoleucemia. Células Peludas. Leucemia. Neoplasia.

ABSTRACT

Also called Tricoleukemia, hairy cell leukemia is an uncommon type of neoplasm and a variant of chronic leukemia, in about 1 to 2% of the cases, however the diagnosis is crucial, which is usually not performed in such a way. fast. It usually affects adults, with a mean age of males. The cause of tricholeukemia is not yet known. The clinical picture resembles that of other myeloproliferative syndromes and its confirmation is through bone marrow biopsy. A literature review was carried out to investigate the clinical and laboratory aspects of patients with hairy cell leukemia. The frequency with which it occurs is about 950 new cases per year, it is present in about 2% of the neoplasias. This phenomenon occurs due to a mutation in the B lymphocytes, causing it to have cytoplasmic radiations, the so-called hairy cells. This identification occurs through peripheral blood but its confirmation is through bone marrow biopsy. Therefore, laboratory tests are indispensable for releasing a reliable result, avoiding the release of an erroneous result that could compromise the patient.

Keywords: Tricoleukemia. Hairy Cells. Leukemia. Neoplasia.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 METODOLOGIA	11
3 REVISÃO DE LITERATURA	12
3.1 ETIOLOGIA	12
3.2 DIAGNOSTICO	12
3.3 MANIFESTAÇÕES CLINICAS	16
3.4 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	17
4 DISCUSSÃO	18
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	19
REFERÊNCIAS	20

1 INTRODUÇÃO

A hematopoese ou hemopoiese (hemato ou hemo significa sangue, poiesis significa fazer) é realizada no sistema hematopoético, o qual é constituído por células-tronco hematopoéticas (CTH), células precursoras, células sanguíneas morfofuncionalmente maduras e tecido de sustentação da hematopoese (microambiente hematopoético), localizado nas cavidades medulares de ossos chatos e longos, baço, fígado, linfonodos e timo (NAKAGE E SANTANA, 2006).

O controle da proliferação, diferenciação e maturação destas células é feito através de uma complexa interação molecular das células com o microambiente da medula óssea. Em indivíduos adultos, a hematopoese se compartimentaliza na medula óssea de ossos chatos gerando eritrócitos e leucócitos. Em termos quantitativos a hematopoese apresenta uma produção celular alta, em torno de 10^{12} de células sanguíneas/dia/Kg, em adultos. Esta produção é rigidamente controlada por um microambiente indutivo na medula óssea composto por células e por proteínas de matriz extracelular que formam o estroma medular (ANJOS et al., 2000)

Uma nova variedade de leucemia foi observada pelos médicos, a Tricoleucemia. Segundo Secioso et al. (2009), ela corresponde a 2% de todas as leucemias com cerca de 600 novos casos por ano nos Estados Unidos.

Originalmente conhecida como leucemia histiocítica, reticulose maligna, ou mielofibrose linfóide em publicações antes de 1920 (Secioso, Cardoso e Frazão, 2009). Historicamente, foi caracterizada por Bouroncle e colaboradores (1958) como uma única entidade, com características histopatológicas e clínicas específicas, com o título Reticuloendoteliose Leucêmica. (BACAL et al., 2007)

Seu nome atual foi agregado em 1966, derivado da aparência de suas células na visualização microscópica. Também denominada de Leucemia de Células Pilosas, é uma doença rara de crescimento lento. É uma neoplasia de medula óssea maligna de linfócitos B, que tem como característica particular a projeção citoplasmática com aparência de pêlos quando observados através do microscópio. (GALINDO et al., 2016)

Esta patologia habitualmente é considerada um subtipo de leucemia linfóide crônica. Conforme Galindo e colaboradores ocorre com frequência no sexo masculino, numa proporção de 5:1 e apesar de todo avanço da ciência, apresenta

sua etiologia desconhecida, sendo correlacionada por alguns autores com a exposição à radiação, benzeno, herbicidas e pesticidas. No momento do diagnóstico, os pacientes encontram-se, em sua maioria, com idade de 60 anos em média. A cada ano a frequência da doença só aumenta. (O'BRIEN, 2013).

O paciente apresenta alguns sintomas como anemia, esplenomegalia, hepatomegalia, histórico de manifestações hemorrágicas e infecções bacterianas. Seu diagnóstico é confirmado através de exames laboratoriais realizados no paciente. (BRITO JUNIOR et al., 2011)

A relevância do estudo está no fato de contribuir com os profissionais da saúde a compreender mais sobre a temática e reforçar a necessidade da produção de contribuições teóricas na área, já que tal assunto possui um acervo reduzido na área de pesquisa.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica descritiva. Foi realizada a busca para fonte bibliográfica em livros, periódicos e artigos científicos selecionados por meio do banco de dados Scielo (Scientific Library Online), fontes Pubmed e Google acadêmico, no período de Abril de 2017 a Setembro de 2017.

Foram utilizados 22 artigos, em língua portuguesa, língua espanhola e língua inglesa e o período das publicações de 2000 a 2016. Os descritores utilizados foram: 'Leucemia', 'Tricoleucemia' e 'Síndrome das células pilosas'.

Como critério de inclusão observaram-se os artigos e estudos que evidenciaram a síndrome das células pilosas. Além de artigos que evidenciassem a leucemia linfóide crônica.

12 artigos foram para o critério de exclusão, pois não tinham relevância com o tema, além de não serem atuais e não mostraram clareza em relação ao tema abordado.

A literatura usada procurou atentar para as produções nos anos de 2000 a 2016, em função da disponibilidade escassa de dados e por se tratar-se de uma leucemia rara e pouco conhecida.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 ETIOLOGIA

A maioria das leucemias estão relacionadas a fatores genéticos, alguns estudos apontam a possibilidade de que essa doença seja causada por um acidente casual ocorrido durante a divisão celular (YAMAMOTO, 2005).

Estudos recentes apontam que a tricoleucemia ocorre por mutações no DNA nas células-tronco da medula óssea responsáveis por criar as células brancas do sangue. Não se sabe ao certo o que causa das mutações no DNA que levam à leucemia de células pilosas. (HAMERSCHLAK, 2008)

De acordo com Hamerschlak (2008), praticamente todas as leucemias possuem fatores prognósticos determinados por fatores citogenéticos, mais propriamente mutações adquiridas que, uma vez detectadas, possibilitam a abordagem adequada do paciente.

No entanto, a HCL se diferencia das outras variantes de leucemia, pois sua etiologia, apesar dos avanços clínicos e laboratoriais, ainda é desconhecida. Embora existam estudos que tenham identificado como uma possível exposição à radiação, ao benzeno, a pesticidas e herbicidas. (RICARDO, 2011).

3.2 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico geralmente não é fácil. Muitos dos pacientes possuem diagnóstico tardio, dificultando assim o tratamento e a cura da doença. Contudo, a sua descoberta se dá, em sua maioria, através dos exames laboratoriais realizados em pacientes acometidos pela Leucemia de Células Pilosas. (O'BRIEN, 2013)

Dentre os exames laboratoriais realizados no paciente estão o hemograma, nele o profissional que irá realizar o exame poderá visualizar ao microscópio linfócitos com projeções citoplasmáticas, essas projeções terão aparência de pelos, daí o nome Leucemia de células pilosas (Fig. 1).

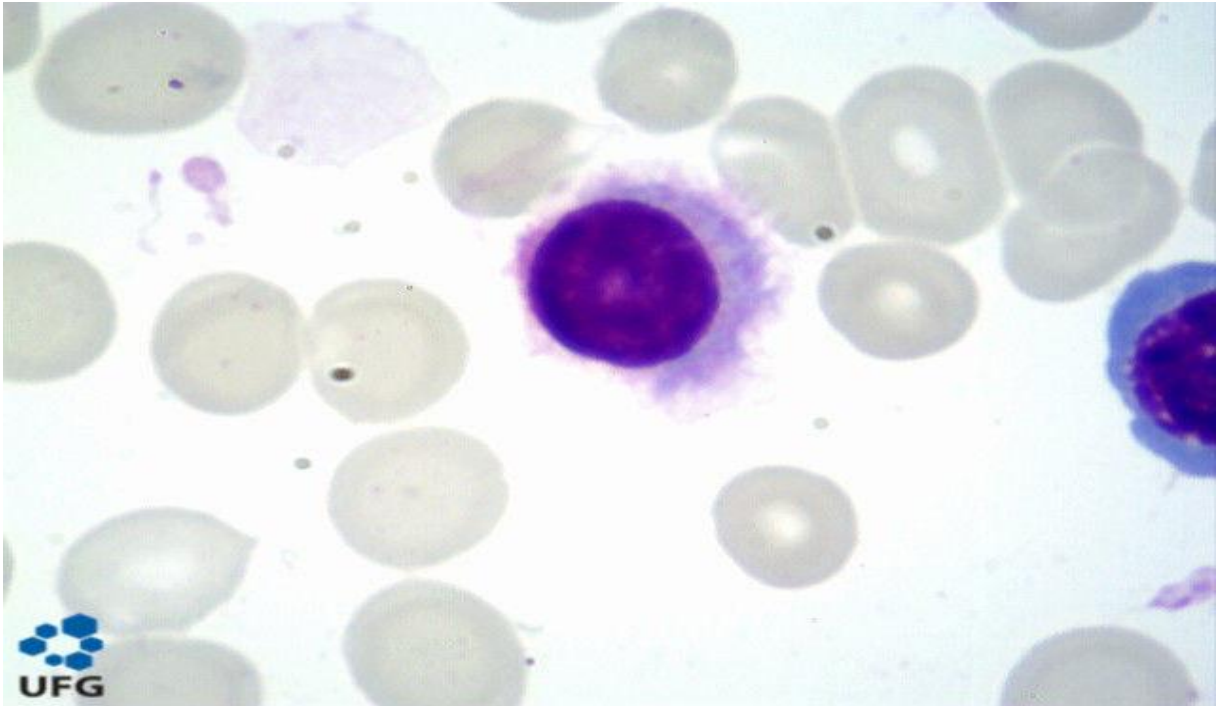


Fig. 1 – Linfócito com alterações citoplasmáticas. Fonte: Faculdade de Farmácia / Hospital das Clínicas UFG / UFG

Dentre os índices hematimétricos as alterações apresentadas de acordo com Thiel (2011) mostram pancitopenia ou combinações de citopenias em pelo menos metade dos pacientes, com anemia normocromica normocítica (85% dos pacientes), trombocitopenia (80-90% dos pacientes) e neutropenia em 75% dos pacientes. É sempre acompanhado de monocitopenia nos casos clássicos, o que é considerado um fator comum da doença, portanto, deve ser observado com cuidado o diagnóstico de pacientes com número normal ou aumento dos monócitos sanguíneos. Os linfócitos apresentam números normais e em casos raros ocasionalmente leucocitose é vista com linfocitose.

A pancitopenia é caracterizada pela diminuição e alteração dos três componentes sanguíneos, glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas. Com frequência as células apresentam características morfológicas, citoquímicas e imunofenotípicas específicas das doenças. A morfologia é característica o tamanho é de uma a duas vezes o de um linfócito do tamanho normal, o citoplasma tem volume variável, a membrana citoplasmática é irregular e apresenta projeções citoplasmáticas finas, que lembram a fios de cabelo; o núcleo é geralmente excêntrico e o nucléolo está ausente. (REGO; et al, 2009).

De acordo com Ricardo (2011), normalmente, a célula foi descrita como tendo a forma de "ovo frito", sendo duas vezes maior que o de um linfócito maduro (10 - 25µm), contém um único núcleo oval em que ocupa quase todo o citoplasma, com cromatina nuclear homogênea. Estas extensões citoplasmáticas visíveis em esfregaços de sangue periférico não são evidentes no impressões de baço e medula óssea.

Podemos observar os índices do Volume Corpuscular Médio (VCM), Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM) E Hemoglobina Corpuscular Média (HCM) normais, caracterizando uma anemia normocrômica e normocítica. Apresenta ainda reticulócitos normais ou reduzidos, leucopenia e plaquetopenia (ALEGRE; CARVALHO, 2009, p. 229).

Outro exame de grande relevância clínica é o mielograma com biópsia. No mielograma é possível avaliar a medula óssea para um melhor estudo das células da medula com a melhor confirmação da situação geral do paciente. O mielograma em conjunto com a biópsia de medula óssea ainda pode servir para diferenciar a HCL de outros tipos de leucemia. (CALÚ, 2012).

Como afirmam no relato de caso realizado por Souza e colaboradores (2012), o aspirado mostrou hipocelularidade global, a biópsia concluiu aplasia de medula óssea que em associação com a imuno-histoquímica mostrou um processo linfoproliferativo de células B (Fig. 2).



Fig. 2 – Nódulo leucêmico de medula óssea mostrando forte positividade para as células malignas

Em um contexto clínico apropriado, a visualização de células pilosas em distensões de sangue periférico ou no mielograma, a positividade das células

neoplásicas para a reação de fosfatase ácida, constituem o eixo central do diagnóstico da tricoleucemia. A biópsia de medula óssea (BMO) hiper celular e com infiltrado difuso ou focal de células mononucleares com citoplasma abundante (células espaçadas) e aumento de fibras de reticulina é um achado confirmatório, porém, a BMO pode ser hipocelular com infiltrados intersticiais. A Citometria de fluxo (CMF) realizada no sangue periférico ou no aspirado de medula óssea apresenta papel confirmatório. (REGO et al., 2009)

Outra situação comum entre os processos linfoproliferativos B, em que a Imuno-histoquímica (IHQ) na BMO pode ter papel importante, refere-se ao diagnóstico diferencial entre a tricoleucemia e o linfoma da zona marginal esplênico (LZME) (ZERBINI, 2011).

A imunofenotipagem identificará qual o tipo exato de célula que estará compondo determinado tecido. Para Martins e Falcão (2000) o uso sistemático da imunofenotipagem nas leucemias agudas resultou no conhecimento de alguns subtipos cujo a identificação não era possível.

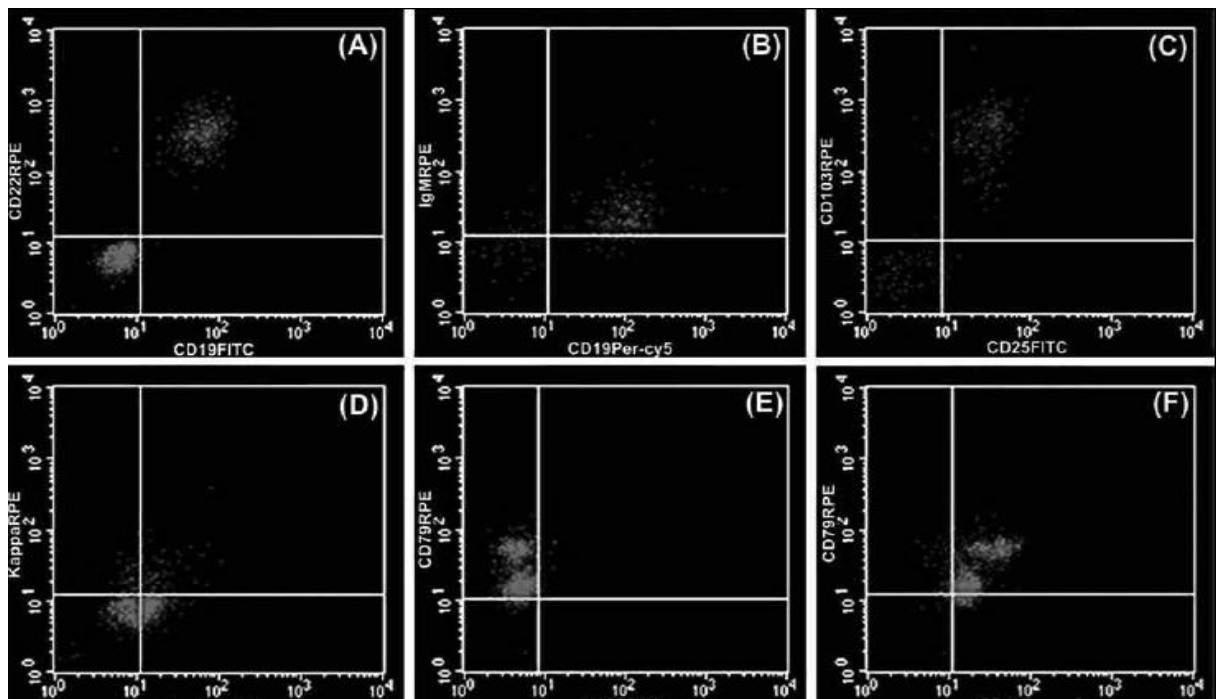


Fig. 3 Histogramas de imunofenotipagem por citometria de fluxo (JUNIOR, et. al; 2011)

De acordo com a Abrale (2004), um marcador é colocado em anticorpos reativos contra antígenos específicos de uma célula. Esse marcador pode ser indicado através de um equipamento laboratorial (citometro de fluxo) utilizado para o

teste no auxílio da subclassificação dos tipos de células, que podem, por sua vez, auxiliar qual o melhor tratamento a ser utilizado.

Na parte bioquímica, é possível identificar vários exames até que se chegue há um diagnóstico concreto. Dentre os mais comuns estão a transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), com um índice de 64 U/L, a transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), por volta de 45 U/L e a Proteína C Reativa (PCR) com fator de 85 mg/L.

Alguns outros exames bioquímicos podem ser solicitados. Para Davoli e colaboradores (2008), a glicemia de 256 mg/dl, ureia 47mg/dl, creatinina 0,9 mg/dl, TGP 44 mIU / ml, Na de 135 mEq/l, K de 4,7 mEq/l foram evidenciados em um paciente que sofria com a enfermidade.

Os exames bioquímicos vão variar de acordo com a sintomatologia de cada paciente, priorizando um diagnóstico rápido e preciso, mas que no caso da LCP não irá ter tanta influência, pois sua clínica se assemelha muito com o de outras leucemias e outras doenças, tais como as doenças auto-imunes, como esclerodermia, a poliartrite nodosa poliomicitose (RICARDO, 2011).

3.3 MANIFESTAÇÕES CLINICAS

Os sintomas da Leucemia de Células Peludas não são específicos. As células com alterações citoplasmáticas se acumulam na medula óssea, fígado e baço, onde provavelmente essas células possam se proliferar, crescerem e sobreviverem melhor (USHIZIMA, 2004).

As manifestações clínicas mais importantes que estabelecem um diagnóstico de LCH são: esplenomegalia, diminuição inesperada da contagem normal de células sanguíneas, durante o curso da doença, a produção de células sanguíneas normais é interrompida pelo acúmulo de células peludas na medula óssea. Os pacientes poderia apresentar: Anemia (diminuição do número de glóbulos vermelhos), Trombocitopenia (diminuição da contagem de plaquetas), Neutropenia e monocitopenia (diminuição do número de neutrófilos e monócitos, células que combatem infecções).

A quantidade reduzida dos três tipos de células sanguíneas é conhecida como "pancitopenia". Pacientes com anemia, muitas vezes se sentem cansados,

pálidos ou com pouca respiração por contagem baixa de glóbulos vermelhos. Com baixa concentração de plaquetas no sangue, o paciente pode ter hematomas na pele devido a uma lesão menor ou mesmo sem lesão. Pacientes com baixos glóbulos brancos estão em maior risco de infecção.

Conforme Junior et al. (2011) é possível que os pacientes também apresentem: Desconforto ou sensação de saciedade na parte superior esquerda do abdômen como resultado do aumento do baço e perda de peso inexplicada. Um paciente apresentou tosse, febre e dores ósseas, articulares e torácicas.

As manifestações clínicas resultam da infiltração da medula óssea, observando-se, clinicamente, sintomas relacionados a anemia, as manifestações hemorrágicas e as infecções bacterianas. É relatada a ocorrência de esplenomegalia em 90% dos casos e hepatomegalia em 35%. A presença de adenomegalia é rara, contudo, relaciona-se com mal prognóstico (GALINDO et al., 2016).

3.4 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

A tricoleucemia tem semelhança com várias outras doenças, inclusive com outras neoplasias e também com doenças. (LORAND-METZE, 2005)

Segundo Sencioso et al. (2009) é possível ser considerada como alternativa para diagnóstico diferencial de anemia aplásica, síndrome mielodisplásica medular, leucemia crônica de linfócitos ativos, leucemia prolinfocítica B ou mielofibrose idiopática.

4 DISCUSSÃO

As publicações existentes sobre a Tricoleucemia são na sua grande maioria relatos de casos e estudos de pequenas séries, haja vista a grande dificuldade de realização de estudos maiores com uma doença pouco frequente como é o caso da HCL.

Todos os autores concordaram que a idade média do diagnóstico da Tricoleucemia encontrada foi 50 anos e que a maioria são homens que tiveram algum contato com defensivos agrícolas ou trabalharam expostos a radiação. Somente Hamerschlak (2008), descreveu em seu estudo que fatores citogenéticos, mais propriamente mutações adquiridas podem ser a origem da HCL.

Os sintomas mais frequentes encontrados pelos autores foram fraqueza, pancitopenia, diminuição inesperada da contagem normal de células sanguíneas, durante o curso da doença e esplenomegalia, mas Junior et al. (2011) ainda descreveu os sintomas tosse, febre e dores ósseas, articulares e torácicas e Galindo et al. (2016) ainda constatou como sintomas raros hepatomegalia e adenomegalia e que pacientes que apresentam esses sintomas é um sinal de mal prognóstico.

Como exame laboratorial fundamental para o diagnóstico confirmatório da Tricoleucemia foi unânime que a análise citomorfologica de amostras de sangue periférico e aspirado medular, pois nos resultados pode-se observar a pancitopenia associada à morfologia linfocitária característica.

Todos concordaram também que o principal achado laboratorial da Leucemia de Células Pilosas são as irradiações citoplasmáticas com aparência de pêlos que os Linfócitos B iram apresentar e que ainda podem ser observados através da microscopia.

Sencioso et al. (2009) descreveu que a Tricoleucemia pode ser considerada como alternativa para diagnóstico diferencial de anemia aplásica, síndrome mielodisplásica medular, leucemia crônica de linfócitos ativos, leucemia prolinfocítica B ou mielofibrose idiopática.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo possibilitou identificar a etiologia, diagnóstico, tratamento e manifestações clínicas de um paciente com Leucemia de Células Pilosas.

Este estudo evidenciou que, na maioria dos casos, o paciente portador da Tricoleucemia são homens de meia idade, e apesar de sua causa não ser totalmente definida, é possível constatar que esses pacientes tiveram algum contato com defensivos agrícolas ou trabalharam em área que possuísse algum tipo de radiação.

Com relação aos sintomas, podemos observar que suas manifestações clínicas se assemelham com outras leucemias, síndromes hematológicas e doenças auto-imunes. Dentre as principais podemos destacar a esplenomegalia, anemia e trombocitopenia.

Ainda ficou claro que seu diagnóstico é em grande parte laboratorial, tendo como principal exame para diagnóstico a citometria de fluxo. E seu principal achado são as alterações dos linfócitos B com irradiações citoplasmáticas, podendo ser observadas nas lâminas de hemograma e/ou miograma. Outro fato evidenciado é que os pacientes que se encontraram com essa neoplasia tiveram 95% de chances de sobrevida.

REFERÊNCIAS

ABRALE, Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia. Leucemia de Células Pilosas (Tricoleucemia) – 2004.

ANJOS A.R. et al. Matriz Extracelular e Leucemia **Rev.bras.hematol.hemoter.**, 2000, 22(3): 404-412 .

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Leutastin, Calabrina. – São Paulo, 2017

BACAL, N. S., MANTOVANI, E., GROSSL, S., NOZAWA, S.T., KANAYAMA, R.H., BRITO, A. C. M., ALBERS, C. E. M., GUERRA, J. C. C., MANGUEIRA, C. L. P. Citometria de fluxo: imunofenotipagem em 48 casos de leucemia de células cabeludas e a relevância das intensidades de fluorescências nas expressões dos anticorpos monoclonais para o diagnóstico. **Einstein**. 2007; p. 123-128. Disponível em: < http://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/438-Einstein5-2_Online_AO438_pg123-128.pdf> Acesso em Set 2017

CALÚ, Mariám, Mielogramas no HFF. **Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca EPE**, 2012

DAVOLI, D. *et al.* SÍNDROME DE SWEET EN TRICOLEUCEMIA ASOCIADO A FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS. **REV. MÉD. ROSARIO**, p. 26 - 31, 2008

GALINDO, A. V., TORQUARTO, A. C. S., LEITÃO, P. C. A., GALINDO, C. M. B. S., MACHADO, C. G. F. Perfil clínico-epidemiológico, critérios diagnósticos e tratamento de pacientes com leucemia de células pilosas no Estado de Pernambuco: análise de 50 casos consecutivos em 12 anos. Ribeirão Preto, 2016

BRITO JUNIOR, L. C. *et al.* Relato de caso de leucemia de células pilosas. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, v. 47, N° 6, p. 603-606, 2011

JUNIOR, A. D. da C. *et al.* Tricoleucemia: opções de tratamento, ênfase no regime Ambulatorial. **Rev. Bras. Oncologia Clínica**, Vol. 2, N.º 6, p. 29-30, 2005, Set/Dez.

HAMERSCHLAK, N. Leukemia: Genetics and Prognostic Factors. **Jornal de Pediatria**, - Vol 84, N° 4, 2008

LORAND-METZE, L. LLC: Critérios diagnósticos, imunofenotipagem e diagnóstico diferencial. **Rev. bras. hematol. hemoter.**; Vol 27, p. 233-235, 2005

MARTINS, S. L. R.; FALCÃO, R. P. A importância da imunofenotipagem na Leucemia Mielóide Aguda. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, 2000 jan/mar;

Disponível em: <<http://www.dx.doi.org/10.1590/S0104/4230200000023009f>>. Acesso em: 07 set. 2017.

NAKAGE, Ana Paula Massae; SANTANA, Aureo Evangelista. Células tronco hematopoiéticas em cães. **Ciência Rural, Santa Maria**, v.36, n.1, p.325-329, jan-fev, 2006; Disponível em: <revistas.bvs-vet.org.br/crural/article/download/18358/19198>. Acesso em: 08 set. 2017

O'BRIEN, Susan. LEUKEMIA & LIMPHOMA SOCIETY. Información Sobre La Leucemia de Células Peludas. Dezembro de 2013

REGO, E. M., Papel da imunofenotipagem por citometria de fluxo no diagnóstico diferencial das pancitopenias e das linfocitoses. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** São Paulo, 2009

RICARDO, Rubio-Reynoso, Tricoleucemia. **Revista Médica MD**, Vol 2, 2011

SECIOSO, P. *et al.* Leucemia de células pilosas. Relato de caso. **Rev. Bras. Clin. Med.**, p. 66-69, São Paulo, 2009

SJ, Figueredo Thiel. Diagnostico anatomopatológico de las leucemias A células peludas en el Paraguay, **Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud**, Vol. 2, 2003.

SOUZA, K. J. Estafilococcia em paciente com tricoleucemia. Relato de caso. **Rev. Bras. Clin. Med.**, p 35-60, São Paulo, 2012

UFG, Universidade Federal do Goiás, Faculdade de Farmácia, Tricoleucemia, Goiânia, 2011

UFPA, Universidade Federal do Paraná, Anemias. Paraná, 2012.

USHIZIMA, Daniela Mayumi. Diagnostico de leucemia linfoide auxiliado por computador. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/76/76132/tde-03122014-115927/en.php>> Acesso em Novembro de 2017

YAMAMOTO, M. *et al.* Epidemiologia da leucemia linfocítica crônica e leucemia linfocítica crônica familiar, **Rev. bras. hematol. hemoter.** 2005; p. 229-232. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v27n4/v27n4a02>> Acesso em Junho de 2017.