

Caracterización inmunofenotípica de leucemias agudas diagnosticadas en un Hospital Nivel III en el periodo 2010-2013, Chiclayo-Perú

Immunophenotypic characterization of acute leukemia diagnosed in a level III Hospital in the Period 2010-2013, Chiclayo-Perú

Irene Soriano-Villalobos^{1,a}, Enma Vásquez-Danjanovic^{1,a}, Sthefany Niquén-Fiestas^{1,a}, Mario Fernández-Infantes^{1,a}, Kevin Castañeda-Coronei^{1,a}, Jorge Fernández-Mogollón^{1,2,b}, José Chauca-Cavero^{3,c}, Carmen Chung Yep^{3,d}, Stalin Tello-Vera^{3,e}

RESUMEN

Objetivo: Describir las características inmunofenotípicas de las Leucemias agudas diagnosticadas en el Servicio de Patología Clínica de un Hospital nivel III Chiclayo-Perú durante el periodo 2010 - 2013. **Materiales y métodos:** Estudio secundario descriptivo transversal realizado en 116 pacientes diagnosticados de leucemias agudas en el Servicio de Patología Clínica de un Hospital nivel III, Chiclayo-Perú durante el periodo 2010 - 2013. Se obtuvo información aplicando una ficha de recolección de datos, a partir de los resultados de citometría de flujo de los pacientes. **Resultados:** En nuestro estudio se evaluaron 116 pacientes (62 varones y 54 mujeres) diagnosticados de Leucemias agudas Linfoblásticas (LLA) y Mieloblásticas (LMA). La media de edad para todos fue de 27 años (DE \pm 23). Siendo la LLA la más frecuente con un 58,62% donde predominó la LLA-B con un 54,31, y la LLA-T con un 4,31%. La LMA representó el 41,38% con predominio de LMA no promielocíticas con un 33,62% y la LMA promielocíticas con el 7,76%. Los principales fenotipos aberrantes que correspondieron a las leucemias linfoblásticas agudas B fueron: infidelidad de línea (76,2 %) seguido de hiperexpresión (47,6%), fenotipos infrecuentes (36,5%) y asincronismos (7,9%). **Conclusiones:** En las leucemias linfoides aguda T el fenotipo infrecuente correspondió a 100 % de casos y para las leucemias mieloides agudas promielocíticas el 50,0% presentó hiperexpresión y asincronismos (50,0%); en leucemias agudas no promielocíticas la mayor frecuencia de casos presentaron asincronismos (51,3%), seguido de la hiperexpresión (48,7%) y un 7,7% infidelidad de línea.

Palabras clave: Inmunofenotipo, leucemia aguda, fenotipo, aberrante. (Fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Objetivo: To describe immunophenotypic features of acute leukemia cases diagnosed in the Department of Pathology Clinic in a level III Hospital in Chiclayo, Peru during the period 2010 - 2013. **Materials and Methods:** A secondary cross-sectional study in 116 patients diagnosed with acute leukemia in Department of Clinical Pathology in a level III Hospital in Chiclayo, Peru during the period 2010 - 2013. Information was obtained by applying a data collection sheet, based on the results of flow cytometry in patients. **Results:** In our study, 116 patients (62 men and 54 women) diagnosed with acute lymphoblastic leukemias (ALL)

and myeloblastic (AML) were evaluated. The mean age was 27 years (SD \pm 23). ALL was the most frequent with 58.62%, with predominance of LLA-B with 54.31%, and LLA-T with 4.31%. The AML represents 41.38%, with predominance of non promyelocytic AML with 33.62% and promyelocytic AML with 7.76%. The main aberrant phenotypes that corresponded to acute lymphoblastic leukemia B were: lineage infidelity (76.2%) followed by overexpression (47.6%), rare phenotypes (36.5%) and asynchronisms (7.9%). **Conclusions:** In the acute lymphoid leukemia T rare phenotype corresponded to 100% of cases and in promyelocytic acute myeloid leukemias 50% showed overexpression and 50% showed asynchronisms; in non promyelocytic acute leukemia the majority of cases presented asynchronisms (51.3%), followed by overexpression (48.7%) and lineage infidelity (7.7%).

Keywords: Immunophenotyping acute leukemia phenotype, aberrant (Source: MeSH-NLM).

1. Escuela de Medicina Humana. Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo, Chiclayo-Perú.
2. Oficina de Inteligencia Sanitaria. Hospital Almazor Aguinaga Asenjo, Chiclayo-Perú.
3. Laboratorio de Citometría de Flujo. Hospital Almazor Aguinaga Asenjo, Chiclayo-Perú.
a. Estudiante de medicina humana.
b. Médico epidemiólogo.
c. Tecnólogo Médico.
d. Bióloga.
e. Patólogo clínico.

INTRODUCCIÓN

La célula en la que se produce la transformación leucémica es un precursor que pierde la capacidad de seguir su proceso normal de maduración; este puede ser de origen mieloide, linfoide⁽¹⁾ o de fenotipo mixto.

En el año 2008 a nivel mundial se estimó 257 mil muertes por cáncer, siendo la leucemia la séptima causa de muerte por cáncer en ambos sexos⁽²⁾. En el Perú se ha estimado que en el año 2004 ocurrieron 1,389 casos nuevos de leucemia⁽³⁾.

Las células leucémicas pueden distinguirse de los progenitores hematopoyéticos normales en base a sus características morfológicas, histoquímicas, por la presencia de alteraciones genéticas y por su inmunofenotipo.

Para poder estudiar las células leucémicas mediante citometría de flujo es imprescindible la existencia en el momento del diagnóstico de fenotipos aberrantes. Se consideran principalmente cuatro tipos de fenotipos aberrantes: Infidelidad de línea (expresión en las células leucémicas de antígenos no pertenecientes a su linaje ,expresión mieloide en células linfoides y viceversa.), asincronismo (expresión en una célula leucemia de dos antígenos que en la diferenciación hematopoyética normal pertenecen a dos etapas diferentes de su maduración), hiperexpresión (detección de antígenos en las células leucémicas que se expresan también en las células normales pero con una intensidad menor) y fenotipo infrecuente (consiste en la presencia de células, aunque sea en un número pequeño, con un fenotipo normal pero que están restringidas específicamente a otra localización, es decir no deberían estar presentes a nivel medular)⁽⁴⁾.

Los avances en el conocimiento de la etiopatogenia y fisiopatología de la leucemia han sido posibles gracias al desarrollo concomitante de nuevos métodos de análisis celular como es la citometría de flujo, de gran importancia en el área de investigación y diagnóstico clínico y que permite una correcta caracterización de las leucemias agudas⁽⁴⁾.

La citometría de flujo, junto con las técnicas moleculares ha permitido nuevos avances en nuestro conocimiento sobre las leucemias⁽⁴⁾. Numerosos estudios han demostrado la utilidad de esta técnica en la predicción de recaídas en enfermos con leucemia aguda. Se considera que el 80% de las LLA de fenotipo B y el 75% de las LMA presentan al menos un fenotipo aberrante al diagnóstico⁽⁵⁾. Además el inmunofenotipo aporta información pronóstica; así tenemos que la expresión CD56 ha sido asociada con mal pronóstico en el subgrupo de LMA con translocación 8;21 [t(8;21)] y translocación 15;17 [t(15;17)]⁽⁶⁾, la expresión de CD13, CD33 y CD15 se ha asociado con mal pronóstico en las

leucemias linfoides B .

La información acerca de la prevalencia de las leucemias agudas es escasa en la población de la macro región norte y considerando que la leucemia tiene un impacto negativo en la vida de los afectados de esta población, se decidió realizar una investigación para identificar las características inmunofenotípicas de las leucemias agudas, describir las frecuencias de presentación de los diferentes subtipos de neoplasias hematológicas relacionados con pronóstico de la enfermedad lo que permitirá integrar los conocimientos clínico-biológicos para individualizar el manejo de los pacientes y planificar esquemas terapéuticos que permitan mejorar la supervivencia^(4,7).

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo transversal de análisis secundarios utilizando la información de los informes inmunofenotípicos a partir de los resultados de citometría de flujo de 116 pacientes diagnosticados con leucemia aguda durante el periodo 2010-2013 de la base de datos del Laboratorio de Citometría de Flujo del Servicio de Patología Clínica de un Hospital de Nivel III, Chiclayo-Perú. La muestra del estudio abarca a todos los pacientes con fichas inmunofenotípicas completas. Y el criterio de exclusión fueron aquellos pacientes con datos incompletos en la ficha de evaluación diagnóstica.

El grupo de investigación recibió capacitación por el Patólogo clínico del Servicio de Citometría de Flujo, sobre las características de las leucemias agudas que son diagnosticadas mediante citometría de flujo y los clústers (CD) más comunes. Para el análisis se tomaron los datos obtenidos de los informes inmunofenotípicos. Se tomaron en cuenta los tipos de CD obtenidos tanto en infidelidad de línea, hiperexpresión, fenotipos infrecuentes y asincronismos comparándolos con la guía clínica de San Miguel J.⁽⁸⁾ También se obtuvo la edad, sexo, tipo de muestra, tipo de leucemia y fecha del estudio. Todos estos datos fueron recolectados en una ficha, elaborada por los propios autores, y tras ser revisada fue analizada en el programa Microsoft Office XP Excel 2013.

El estudio realizado tuvo la aprobación y el consentimiento escrito del comité de ética tanto de la Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo como del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo.

RESULTADOS

Como se señaló en nuestro estudio se evaluaron 116 pacientes con edades desde 1 mes hasta los 83 años (62 varones y 54 mujeres) con diagnóstico citomorfológico e inmunofenotípico de leucemia aguda tanto linfoblástica como mieloblástica. La media de edad

para todos fue de 27 años (DE ± 23), con un predominio del género masculino, 53,44% de los casos, presentando un predominio de la Leucemia Linfocítica Aguda B (LLA-B) con 37 casos en este grupo (31,89%). Esta relación se mantuvo en el grupo de 0 a 9 años, donde predominó también el mismo sexo y la LLA-B.

La LLA fue la más frecuente representando el 58,62% del total de leucemias agudas (68 casos) predominando en este grupo la LLA-B con 63 casos, por otro lado solo se hallaron 5 casos de LLA-T. Las Leucemias Mieloides Agudas representaron el 41,38% del total de casos (48 casos) donde el predominio fue de la LMA no promielocítica con 39 casos y la LMA promielocítica con 9 casos (Tablas N°01 y 02).

Tabla N°01. Distribución de leucemias agudas diagnosticadas en un Hospital de Nivel III Chiclayo, Perú 2010-2013, según sexo y grupo etario.

TIPO	Sexo		Total	Porcentaje		Total
	F	M		F/T	M/T	
LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA	28	40	68	24,14%	33,48%	58,62%
<i>Linfoblástica T</i>	2	3	5	1,72%	2,59%	4,31%
<i>Linfoblástica B</i>	26	37	63	22,42%	31,89%	54,31%
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	26	22	48	22,42%	18,96%	41,38%
<i>Promielocítica</i>	6	3	9	5,18%	2,58%	7,76%
<i>No promielocítica</i>	20	19	39	17,24%	16,38%	33,62%
TOTAL	54	62	116	46,56%	53,44%	100%

*F/T o M/T : porcentaje con respecto al total

Tabla N°02. Leucemias Agudas según grupo etario en un Hospital de Nivel III Chiclayo, Perú. 2010-2013.

Grupos etarios	Leucemia Linfocítica Aguda		Leucemia mielocítica Aguda		TOTAL
	Linfocítica B	Linfocítica T	Promielocítica	No promielocítica	
0 a 8	33(28,4%)	1(0,8%)	0(0%)	4(3,4%)	38(32,75%)
9 a 17	10(8,6%)	3(2,5%)	1(0,8)	2(1,7%)	16(13,80%)
18 a 34	9(7,5%)	0(0%)	3(2,5%)	11(9,5%)	23(19,82%)
35 a 59	6(5,1%)	1(0,8)	3(2,5%)	11(9,5%)	21(18,11%)
60 a +	5(4,3%)	0(0%)	2(1,7%)	11(9,5%)	18(15,52%)
TOTAL	63(54%)	5(4%)	9(8%)	39(34%)	116(100%)

Con respecto a las aberraciones según el linaje de las Leucemias se halló que los principales fenotipos aberrantes correspondientes a las leucemias linfoblásticas agudas B fueron infidelidad de línea (52,4% del total de LLA-B), hiperexpresión (47,6%), fenotipos infrecuentes (36,5%) y asincronismos (7,9 %). En las leucemias linfocíticas agudas T el fenotipo infrecuente CD34+CD7+ correspondió al 100 % de casos y para las leucemias mieloides agudas promielocíticas el 50% presentó hiperexpresión de CD13 y el 50% restante el asincronismo CD34+CD117+HLA-DR- ; en leucemias mieloides agudas no promielocíticas la mayor frecuencia de casos presentó asincronismos (51,3% del total de LMA no promielocítica), seguido de la hiperexpresión de CD34, CD13 y CD117 (46,2 - 15,4 y

2,6 % respectivamente) y un 7,7 % presentó infidelidad de línea (CD19+ y CD7+, Tablas N°03 y 04).

Tabla N°03. Principales fenotipos aberrantes en las leucemias agudas Linfoblásticas en un Hospital de Nivel III Chiclayo, Perú. 2010-2013.

LEUCEMIAS LINFOIDES	N°	%
	68	n/68
<i>Leucemias Linfocítica Aguda B</i>	63	92,6
<i>Infidelidad de línea</i>	48	n/63
CD19+CD13+	33	52,4
CD19+CD33+	25	39,7
CD19+CD15+	21	33,3
<i>Hiperexpresión</i>	30	47,6
CD34+++	24	38,1
CD10+++	8	12,7
<i>Infrecuentes</i>	23	36,5
CD19+CD45-	14	22,2
CD19+CD20-CD10-	9	14,3
CD19+CD34+CD10-	2	3,2
CD19+CD34-CD10++	1	1,6
<i>Asincronismo</i>	5	7,9
CD19+CD22++CD20-	2	3,2
CD20+TdT+	2	3,2
CD19+CD22++CD34+	1	1,6
<i>Leucemias Linfocítica Aguda T</i>	5	n/68
<i>Infrecuente</i>	2	7,4
CD34+CD7+	2	n/2
		100

Tabla N°04. Principales fenotipos aberrantes en las leucemias agudas Mieloides en un Hospital de Nivel III Chiclayo, Perú. 2010-2013.

LEUCEMIAS MIELOIDES	n	%
	48	n/48
<i>Leucemias Mieloides Promielocíticas</i>	9	18,8
		*n/2
<i>Hiperexpresión</i>	1	50
CD13+++	1	50
<i>Asincronismo</i>	1	n/2
CD34+CD117+HLA-DR-	1	50
<i>Leucemias Mielocítica No Promielocítica</i>	39	n/48
		81,2
		n/39
<i>Infidelidad de línea</i>	3	7,7
CD19+	2	5,1
CD7+	1	2,6
<i>Hiperexpresión</i>	19	48,7
CD34+++	18	46,2
CD13+++	6	15,4
CD117+++	1	2,6
<i>Asincronismo</i>	20	51,3
CD34+CD33-HLA-DR+	1	25,6
CD34+CD56+	9	23,1
CD34+CD11b+	7	17,9
CD34+CD33++	3	7,7
CD34+CD33-CD13+HLA-DR+	1	2,6
CD34+CD33-CD117+HLA-DR+	1	2,6
CD117+CD33+HLA-DR-	1	2,6
CD13+CD33-	2	5,1
CD13+CD33-CD34+	4	10,3
CD34+CD33-HLA-DR+	1	2,6

*Solo se consideró los casos con datos completos para evaluar las aberraciones.

DISCUSIÓN

En nuestra investigación se estudiaron 116 pacientes con leucemias agudas en el cual predominó el sexo masculino con 62 casos (53%) y el femenino con 54 casos (47%), esto concordó con los hallazgos obtenidos por Novoa V. et.al⁽⁹⁾ y Quero-Hernández A. et al⁽¹⁰⁾.

En nuestro estudio los pacientes entre el rango de 0 - 17 años presentaron el linaje B como predominante lo que discrepa con los estudios realizados por Novoa V. et.al⁽⁹⁾. para quienes predominó el linaje mieloide; esto puede estar en relación a la distribución de los grupos etarios que para el estudio en mención fueron los pacientes mayores de 18 años, en quienes suele predominar el linaje mieloide.

La aberración más frecuente en LLAB fue la infidelidad de línea con el 76,2% y la hiperexpresión de CD34 (7%) lo que discrepa con el estudio de Novoa V. et.al para quienes en leucemias del mismo linaje predominó la hiperexpresión de antígenos, 66%, la primera alteración se asocia a un mal pronóstico en casos pediátricos y la segunda alteración se asocia a la presencia de hiperdiploidía relacionada a buen pronóstico (hiperexpresión de CD10)⁽¹¹⁾. , mientras que en las LMA no promielocíticas predominó la hiperexpresión de CD34+++ (46,2%) ,en las leucemias mieloides promielocíticas predominó la hiperexpresión de CD13+++ , asociada a mal pronóstico⁽¹²⁾. Por otra parte se halló las infidelidades CD7 positivo que se asocia a leucemias mieloides agudas secundarias y por mielodisplasias que generalmente presentan alteraciones cromosómicas de mal pronóstico⁽¹¹⁾. LA expresión de CD19 se asocia a leucemias mieloides agudas con maduración que suelen presentar la translocación (8,21) que se asocia a buen pronóstico⁽¹³⁾.

En las LLA T estudiadas predominó el inmunofenotipo infrecuente CD34+CD7+ (40%) lo que difiere para los hallazgos encontrados por Novoa V. et.al⁽⁹⁾, pero es importante recalcar que en nuestro estudio no tuvimos en cuenta la infidelidad de línea como una de los inmunofenotipos aberrantes ni tampoco la ausencia de expresión de antígenos , asimismo la evaluación de los marcadores de linaje mieloide no fue evaluada en este tipo de leucemias.

Una limitación fue que algunas fichas recolectadas no fueron consideradas ya que no registraban los datos completos y que los paneles variaron discretamente de un mes a otro por escasez de algunos reactivos.

Conflictos de interés: Los autores niegan conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Merino A. Leucemias agudas. Servicio de Hemoterapia y

- Hemostasis. Ed Cont Lab Clín (Barc). 2007; 11: 48-55.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>.
 - Poquioma E. Estimaciones de parámetros epidemiológicos y cálculo de AVISA del Grupo Cáncer. Lima: Promoviendo alianzas y estrategias, Abt Associates Inc. Junio 2007.
 - Perea D. Factores pronósticos en leucemia mieloide aguda: Utilidad de los estudios inmunofenotípicos y moleculares [tesis doctoral]. Barcelona: Departamento de medicina, Universidad Autónoma de Barcelona; 2011.
 - Campana D, Coustan-Smith E. Detection of minimal residual disease in acute leukemia by flow cytometry. [revista en internet] 1999 Aug 15 [acceso 14 de noviembre de 2014] 38(4):139-52. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10440852>.
 - Muñoz M. [Aportación del análisis inmunofenotípico en la caracterización de la leucemia aguda y en la identificación de subgrupos moleculares. \[tesis doctoral\]. Hematología 2001; 86: 67.](#)
 - Muñoz M. [Aportación del análisis inmunofenotípico en la caracterización de la leucemia aguda y en la identificación de subgrupos moleculares. \[tesis doctoral\]. Hematología 2001; 86: 67.](#)
 - San Miguel J, Vidriales M, López-Berges C, Díaz-Mediavilla J, Gutiérrez N, Cañizo C, Ramos F, Calmuntia M, Pérez J, González M, Orfao A. [Early immunophenotypical evaluation of minimal residual disease in acute myeloid leukemia identifies different patient risk groups and may contribute to postinduction treatment stratification. BLOOD. \[revista en internet\] 2001; 98 \(6\): 1746-1751. disponible en: http://www.bloodjournal.org/content/98/6/1746.long](#)
 - Novoa V, Nuñez N, Carballo O, Lessa C. Inmunofenotipos aberrantes en leucemias agudas en una población hospitalaria de Buenos Aires. Medicina. [revista en internet] 2013; 73: 1.
 - Quero A, Estrada R, Pacheco I, Reyes U, Álvarez S, Vargas M. [Características clínicas e inmunofenotípicas en un grupo de niños con leucemia aguda linfoblástica. Pediatría de México. \[revista en internet\] 2012; 14: 4. Disponible en: http://www.medigraphic.com/pdfs/conapeme/pm-2012/pm124c.pdf](#)
 - Ortolani C. Flow cytometry of Hematological Malignancies. Estados Unidos: Wiley-BlackWell; 2011.
 - Perea G. Factores pronósticos en leucemia mieloide aguda: utilidad de los estudios inmunofenotípicos y moleculares [tesis doctoral]. Departamento de Medicina Universitat Autònoma de Barcelona. 2011.
 - Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, Thiele J, Vardiman J. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4a ed. Lyon 2008.

Correspondencia

Stalin Tello Vera
Correo: unprg2008@gmail.com

Revisión de pares

Recibido: 20-02-2015
Aceptado: 30-03-2015