














# Inmunofenotipo como predictor pronóstico en pacientes con leucemia mieloide aguda

*Immunophenotype as a prognostic predictor in patients with acute myeloid leukemia*

 James Neira<sup>1,2</sup>, MD. Esp.  Cristhian Santana<sup>1,2</sup>, MD  Jorge Gutiérrez<sup>1,2</sup>, MD  Cristóbal Espinoza<sup>1</sup> MD  Juan Masías<sup>1</sup>, MD.  Christian Ledesma<sup>1</sup>, MD  Heidi Marín<sup>1</sup>, MD  Lizeth Albuja<sup>1</sup>, MD  Mercedes Castillo<sup>1</sup>, MD.  Silvia Sánchez<sup>1</sup>, MD  Cinthya Galora<sup>1</sup>, MD  Judith Guzmán<sup>1</sup>, MD  Maryuri Guamán<sup>1</sup>, MD.

<sup>1</sup>Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social, Quito, Ecuador.

<sup>2</sup>Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Médicas, Guayaquil, República del Ecuador

**Conflictos de interés:** los autores no tienen ningún conflicto de interés.

**Correspondencia:** James Neira Borja, Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Ecuador.

Correo electrónico: [jneiraborja@yahoo.es](mailto:jneiraborja@yahoo.es)

Received: 08/26/2021 Accepted: 11/15/2022 Published: 11/25/2022 DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7520830>

## Resumen

**Objetivo:** Determinar si la expresión de marcadores inmunofenotípicos específicos analizados mediante citometría de flujo, influyen en el pronóstico de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) del Hospital de Especialidades “Teodoro Maldonado Carbo”. **Materiales y métodos:** Se llevó a cabo un estudio observacional, retrospectivo con un diseño no experimental en 52 pacientes con diagnóstico de LMA evaluados por consulta externa en el Hospital de Especialidades “Teodoro Maldonado Carbo”, durante el periodo comprendido entre enero 2018 a diciembre de 2020. Se utilizaron los datos de las historias clínicas que se encuentran en la plataforma As400 del mencionado hospital. **Resultados:** De una muestra el promedio de edad fue 49,5 años, el 67% fueron de sexo masculino. Los marcadores más frecuentes fueron: CD117 (75%), y CD34 (73.8%) marcando el linaje mieloide como el afectado. La mayoría de los marcadores manifestaron una expresión débil, siendo el CD33 (marcador granulocítico) el que más frecuentemente tuvo una expresión fuerte. Entre los marcadores estudiados, la mayoría no mostró una correlación significativa con las variables mortalidad y complicaciones, excepto el marcador CD105 que mostró una fuerte correlación positiva con mortalidad. **Conclusión:** La expresión del marcador CD105 fue el único que tuvo una correlación significativa con un peor curso de la enfermedad, los demás marcadores del panel no demostró tener mayor relevancia.

**Palabras clave:** leucemia, mieloide, marcadores, inmunofenotipo, pronóstico.

## Abstract

**Objective:** To determine whether the expression of specific immunophenotypic markers analyzed by flow cytometry influences the prognosis of patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) at the Teodoro Maldonado Carbo Specialty Hospital. **Materials and methods:** An observational, retrospective study with a non-experimental design was carried out in 52 patients diagnosed with AML evaluated by outpatient service at the “Teodoro Maldonado Carbo” Specialty Hospital, during the period from January 2018 to December 2020. The data from the medical records found in the As400 platform of the aforementioned hospital were used. **Results:** Of a sample, the overall age was 49.5 years, 67% were of male gender. The most frequent markers were: CD117 (75%), and CD34 (73.8%) marking the myeloid lineage as the affected one. Most of the markers showed a weak expression, being CD33 (granulocytic marker) the one that most frequently had a strong expression. Among the markers studied, most did not show a significant correlation with the mortality and complications variables, except for the CD105 marker, which showed a strong positive correlation with mortality. **Conclusion:** The expression of the CD105 marker was the only one that had a significant correlation with a worse course of the disease, the other markers of the panel did not show greater relevance.

**Keywords:** leukemia, myeloid, markers, immunophenotype, prognosis.

La leucemia mieloide aguda es una enfermedad maligna de la médula ósea caracterizada por la producción aberrante de células de la serie mieloide, la cual es desencadenada por alteraciones genéticas en sus progenitores hematopoyéticos, siendo identificadas hasta en un 96% de los casos mutaciones cromosómicas, principalmente en aquellos genes relacionados con la proliferación y diferenciación celular, lo que va a dar como resultado la acumulación de estas células en distintos estados de maduración incompleta, estos mismos subtipos celulares van a desplazar a los elementos formes sanos, infiltrando no solo la médula ósea, sino también la sangre periférica e incluso tejidos<sup>1</sup>.

El inmunofenotipo se define como la caracterización de determinadas células en una muestra basándose en la identificación de antígenos de superficie o intracelulares, mediante el uso de anticuerpos dirigidos contra dichos antígenos; una técnica de suma importancia al momento de analizar poblaciones y subpoblaciones celulares, adquiriendo un particular protagonismo en la valoración de enfermedades oncohematológicas, como las leucemias<sup>2</sup>.

Durante los últimas décadas, una de las pruebas de laboratorio más utilizadas para el diagnóstico certero y clasificación de la LMA ha sido la citometría de flujo, una tecnología que permite el análisis cuantitativo y cualitativo de grandes poblaciones celulares, mediante el reconocimiento de determinados marcadores inmunofenotípicos expresados en la membrana celular, pudiendo detectar en una muestra células malignas en diferentes estados de maduración, indicando la serie hematopoyética a la cual pertenecen, asociando estos hallazgos a una de las diversas formas de la enfermedad<sup>3</sup>. La identificación de estas características ha contribuido a una mejor comprensión de esta patología, y se ha convertido en una herramienta de mucha utilidad en la toma de decisiones clínicas y terapéuticas<sup>4</sup>.

En Ecuador las cifras en relación a incidencia y mortalidad se encuentran entre las más altas del continente, según Global Cancer Observatory (Globocan) la incidencia alcanza el 4.1%, y la mortalidad llega a 5.9 por cada 100.000 habitantes<sup>5</sup>. Se ha planteado que este marcado aumento en la mortalidad se atribuye a una serie de inconvenientes al momento de abordar los casos de LMA que se presentan en los diferentes niveles de atención<sup>6</sup>. Por ello el propósito de este estudio es determinar si la expresión de marcadores inmunofenotípicos específicos analizados mediante citometría de flujo, influyen en el pronóstico de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda del Hospital de Especialidades “Teodoro Maldonado Carbo”.

#### *Diseño de estudio y selección de la muestra*

Se llevó a cabo un estudio observacional, retrospectivo con un diseño no experimental en 52 pacientes con diagnóstico de LMA evaluados por consulta externa en el Hospital de Especialidades “Teodoro Maldonado Carbo”, durante el periodo comprendido entre enero 2018 a diciembre de 2020. Los pacientes fueron seleccionados mediante un muestreo no probabilístico intencional fueron excluidos los pacientes que no tengan un reporte de citometría de flujo inicial completo, aquellos que no hayan completado el primer ciclo de tratamiento para LMA, y los pacientes derivados a otras unidades hospitalarias.

Para la evaluación de los casos, se emplearon los datos clínicos de las historias que se encuentran en la plataforma As400 del mencionado hospital. Esta investigación cuenta con las autorizaciones correspondientes por parte del departamento de Coordinación General de Investigación, Servicio de Hematología y Laboratorio del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo.

#### *Análisis estadístico*

Los datos fueron analizados en el programa SPSS versión 20, las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y relativas, mientras que las variables cuantitativas fueron expresadas en media  $\pm$  desviación estándar.

Una vez recabada la información, para poder realizar los análisis estadísticos, los datos de las variables en estudio fueron transformados a la raíz cuadrada de  $X+1$  en el caso de los marcadores de inmunofenotipo; de igual forma el grado de intensidad de los mismos fueron transformados a valores numéricos para poderlos analizar estadísticamente de la siguiente manera:

INTENSIDAD DE INMUNOMARCADOR	VALOR NUMÉRICO
+	1
++	2
+++	3

#### Resultados

De una muestra de 52 pacientes, en el rango de edad fue de 18-79 años y con una media de 49,5; se puede señalar que, el 67% (35 pacientes) fueron de sexo masculino y el 33 % es decir 17 fueron de sexo femenino.

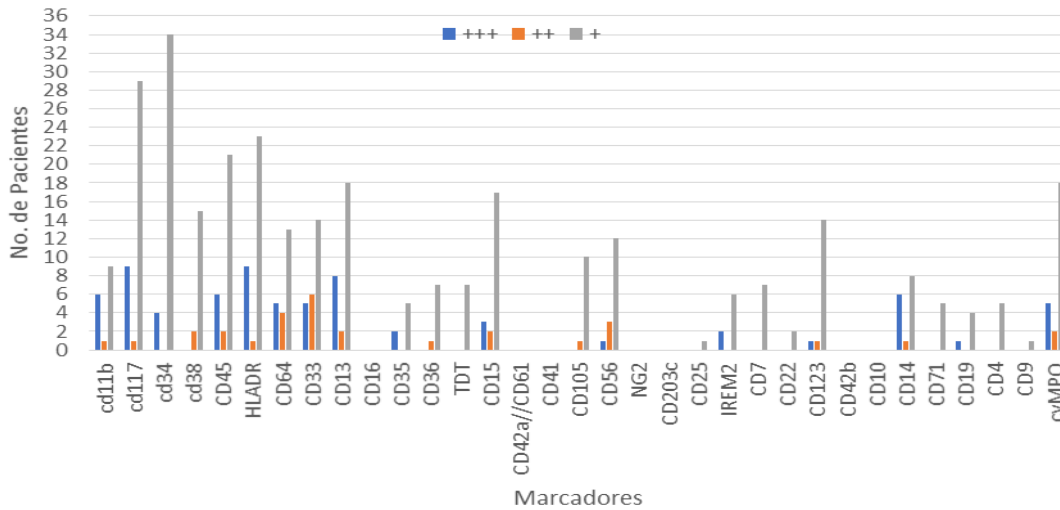
La Figura 1 muestra el número de pacientes que expresan determinado marcador, siendo los más frecuentes: CD117 (75%), CD34 (73.8%), HLADR (63%), CD45 (55%), CyMPO (51%), marcando el linaje mieloide como el afectado. La mayoría de los marcadores manifestaron una expresión débil, siendo el CD33 (marcador granulocítico) el que más frecuentemente tuvo una expresión fuerte.

En la evaluación según edad, los marcadores de inmadurez no mostraban una preferencia etaria y la intensidad predominante fue mínima (Figura 2), siendo los marcadores celulares granulocitos los tuvieron un predominio por expresarse con alta intensidad, destacándose CD33 (Figura 3), mientras que los marcadores monocíticos presentaron un predominio por CD14 con una expresión fuerte para este marcador (Figura 4).

Entre los marcadores estudiados, la mayoría no mostró una correlación significativa con las variables mortalidad y complicaciones, excepto el marcador CD105 que mostró una fuerte correlación positiva con mortalidad (Figura 5).

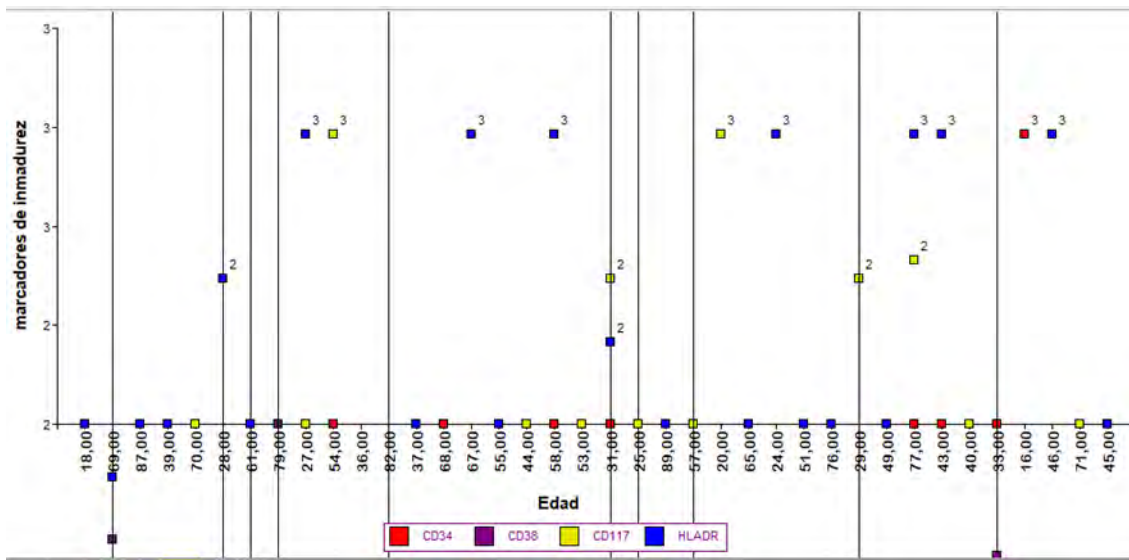
Asimismo, los resultados demostraron que los marcadores CD35, CD25, CD7, CD14, CD71 y CD19 poseen una nula correlación con la remisión completa (Figura 6).

Figura 1. Frecuencia y expresión de intensidad de marcadores inmunofenotípicos



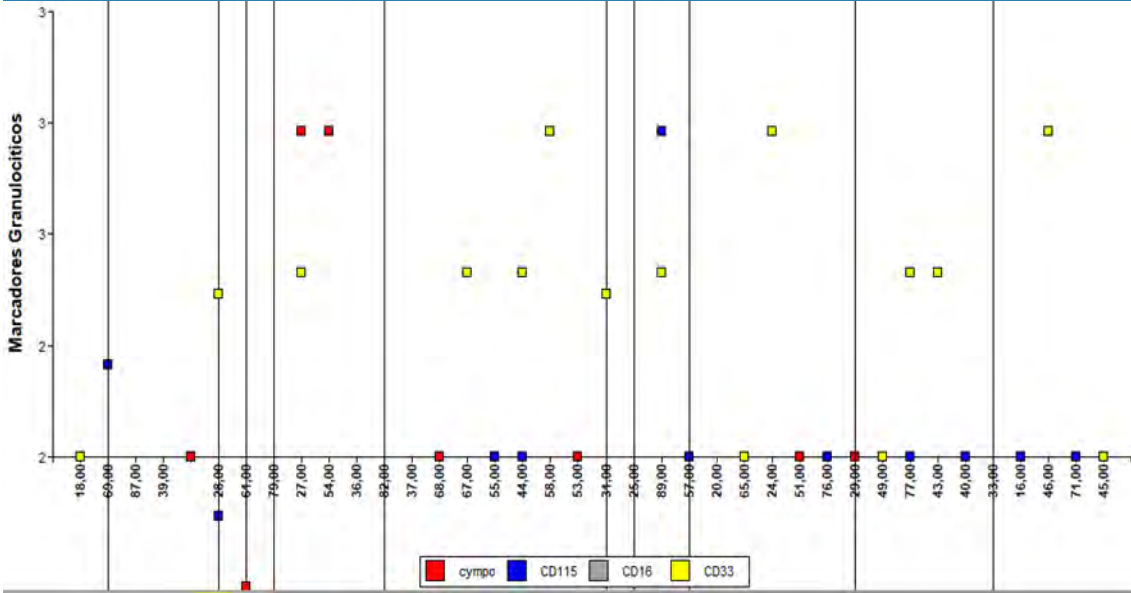
Fuente: HCU – As400.

Figura 2. Intensidad de expresión de marcadores de inmadurez según la edad



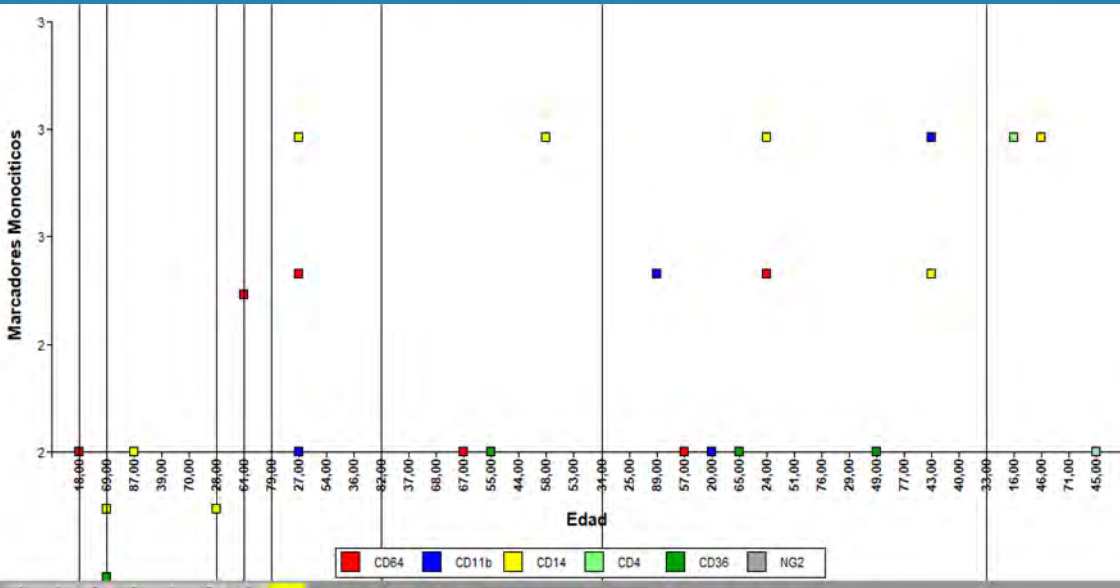
Fuente: HCU – As400.

Figura 3. Intensidad de expresión de marcadores granulocíticos según la edad



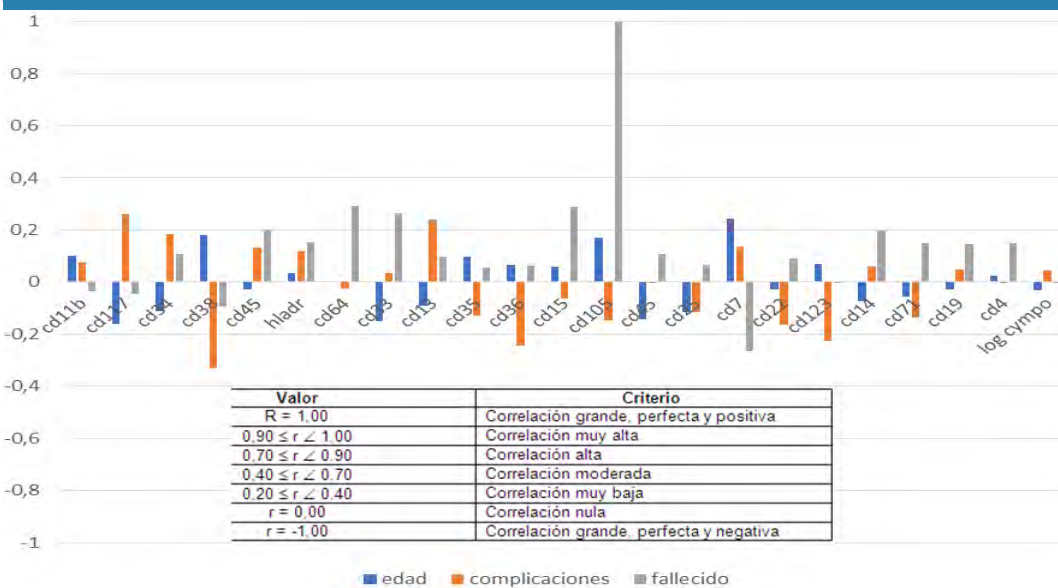
Fuente: HCU – As400

Figura 4. Expresión de marcadores monocíticos según la edad



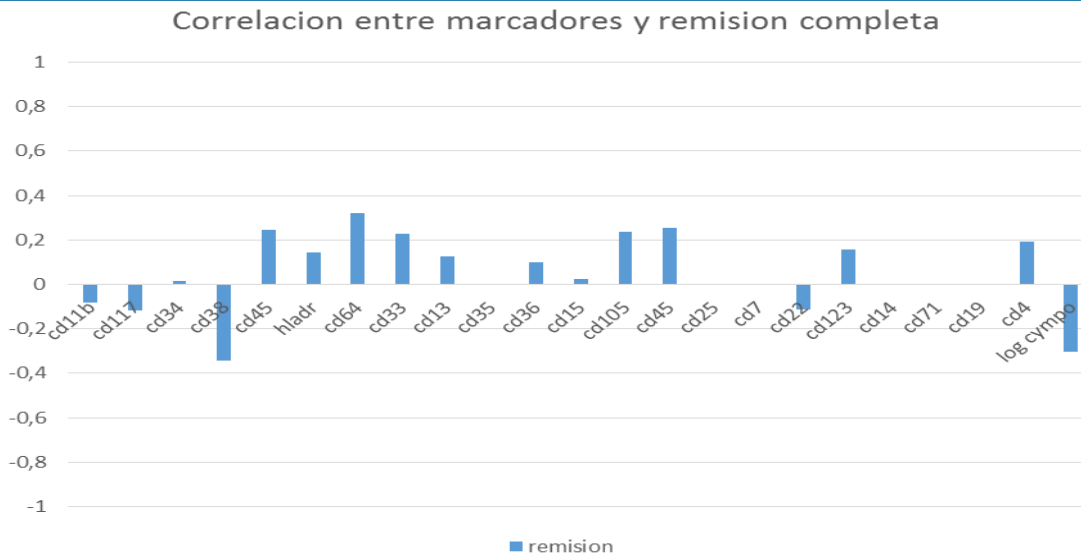
Fuente: HCU – As400

Figura 5. Correlación entre marcadores inmunofenotípicos identificados y la mortalidad



Fuente: HCU – As400

Figura 6. Correlación entre marcadores inmunofenotípicos identificados y la remisión completa de la enfermedad



Fuente: HCU – As400

## Discusion

La LMA es una enfermedad multifactorial, y por ende su investigación, valoración y manejo está sujeta a múltiples parámetros, uno de ellos es establecer la línea celular afectada mediante el reconocimiento de diversos marcadores inmunofenotípicos a través de citometría de flujo, lo cual permite una mejor orientación terapéutica.

Nuestros hallazgos muestran que los marcadores que se expresaron con mayor frecuencia fueron: CD117 (75%), CD34 (73.8%), HLADR (63%), CD45 (55%), CyMPO (51%), similar a lo mostrado por Barbosa.<sup>7</sup>, quien en un análisis realizado en Colombia mostró que los marcadores CD117 y CyMPO, alcanzaban casi el 100% de frecuencia en su muestra. Sin embargo, difieren en la expresión de los demás marcadores mieloides. Asimismo, los resultados obtenidos por Gutiérrez<sup>8</sup>, en el cual reporta una frecuencia aún menor para dichos marcadores en una población mexicana.

En cuanto a la correlación entre marcadores y la progresión maligna hasta la muerte, no se observó correlación entre la mayoría de marcadores dentro del panel y las variables desenlace. Sin embargo, entre estos destaca el marcador CD105, ya que fue el único que alcanzó una correlación positiva. En contraste con los estudios referidos de Pino et al.<sup>9</sup>, quienes encontraron hallazgos significativos para este marcador en una muestra de pacientes cubanos. De igual manera Barbosa en el estudio realizado en Colombia, tampoco reporta cifras relevantes de este marcador, no obstante; hace énfasis en sus resultados en relación al marcador CD7 encontrado en un 44% y se asocia a un pronóstico pobre debido a su relación con resistencia a la quimioterapia standard<sup>7</sup>.

Por su parte, Costa et al.<sup>10</sup>, concluyeron que la identificación de un marcador específico carece de valor pronóstico, sin embargo, la fuerza de expresión de estos si se relaciona directamente con una pobre supervivencia, contrastando con

los resultados de nuestro estudio, los cuales muestran una expresión débil de los marcadores en su gran mayoría. Pese a esto, los pacientes tuvieron una baja supervivencia alcanzando la muestra una mortalidad de 82,6%.

En relación al marcador CD105, un estudio realizado por Kauer et al.<sup>11</sup>, demostraron que el marcador CD105 se relacionó con una baja tasa de remisión después de la terapia de inducción con antraciclinas y sobrevida de 285 días, en comparación con aquellos con CD105 negativo, lo cual podría explicar la correlación perfecta de este marcador en nuestro estudio.

En cuanto a la remisión, no se encontró ninguna correlación significativa asociada a la expresión de algún marcador en específico, a diferencia de los mostrados por Barbosa<sup>7</sup> quien recalca que la expresión de CD13 estuvo asociada a una mayor supervivencia global en su población. No obstante, en nuestro estudio se observa que aquellos pacientes en remisión presentaban valores nulos de los marcadores CD35, CD25, CD7, CD14, CD19; pudiendo asociar la ausencia de los mismos a un mejor pronóstico.

## Conclusiones

Se logró establecer el perfil inmunofenotípico en la muestra, observándose una mayor frecuencia de marcadores mieloides y una expresión nula de inmunofenotipos aberrantes. La expresión del marcador CD105 fue el único que tuvo una correlación significativa con un peor curso de la enfermedad, los demás marcadores del panel no demostró tener mayor relevancia. En cuanto a la remisión, no se evidenció que la expresión de algún marcador específico del panel infiera en la respuesta al tratamiento. Sin embargo, notamos que la no expresión de los marcadores CD35, CD25, CD7, CD14, CD19, estuvo directamente relacionada con una mejor supervivencia.



## Referencias

1. Short NJ, Rytting ME, Cortes JE. Acute myeloid leukaemia. *Lancet* [Internet]. 2018;392(10147):593–606.
2. Chen W, Luu HS. Immunophenotyping by multiparameter flow cytometry. *Methods Mol Biol.* 2017;1633:51–73.
3. Chen X, Cherian S. Acute Myeloid Leukemia Immunophenotyping by Flow Cytometric Analysis. *Clin Lab Med.* 2017;37(4):753–69.
4. Pelcovits A, Niroula R. Acute Myeloid Leukemia: A Review. *R I Med J* (2013). 2020;103(3):38–40.
5. Globocan. Ecuador Source: Globocan 2020. *Int Agency Reserch Cancer.* 2020;563:1–2.
6. Noone A, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. Acute Myeloid Leukemia - Cancer Stat Facts [Internet]. <https://seer.cancer.gov/>. 2018 [citado el 17 de febrero de 2021].
7. Barbosa C. Asociación del inmunofenotipo con variables clínicas de impacto pronóstico en una cohorte de pacientes con Leucemias Mieloides Agudas en el Hospital Universitario San Ignacio. (Trabajo de grado presentado para optar al título de Bacteriólogo). Colombia, 2020.
8. Gutiérrez R. La citogenética y el inmunofenotipo como factores pronosticos en la leucemia mieloide aguda (LMA). (Trabajo de grado presentado para optar al título de Médico Internista). México, 2020.
9. Pino D, Macías-Abraham C, Lahera-Sánchez T, Marsán-Suárez V, Sánchez-Segura M, del-Valle L, Socarras-Ferrer B, Martínez-Machado M. Caracterización inmunofenotípica de pacientes con leucemia mieloide aguda. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia.* 2013;30(1): Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/92>
10. Costa Barbosa SF, Costa Ca, Canto Ferreira L, Souza D, Brito TC, Rodrigues JA et al. Aspectos epidemiológicos dos casos de leucemia e linfomas em jovens e adultos atendidos em hospital de referência para câncer em Be-lém, Estado do Pará, Amazônia, Brasil. *Rev Pan-Amaz Saude* 2015; 6(1):43-50.
11. Kauer J, et al. CD105 (Endoglin) as negative prognostic factor in AML. *Sci Rep.* 2019; 9: 18337.