

Subpoblacions Monocítiques en el diagnòstic diferencial de la Leucèmia Mielomonocítica Crònica

Introducció

La leucèmia mielomonocítica crònica (LMMC) és una hemopatia clonal classificada per la OMS com una neoplàsia mielodisplàsica/mieloproliferativa, ja que coexisteixen característiques de les dues entitats, i està caracteritzada per una monocitosi persistent en sang perifèrica juntament amb diverses combinacions de mutacions somàtiques que afecten la regulació epigenètica, de l'esplíceosoma i la transducció de senyals.

L'etiologia sol ser idiopàtica en la majoria dels pacients o secundària a radiacions ionitzants, quimioteràpia i a la exposició al benzè. La incidència i prevalença de la LMMC és desconeguda però es considera que constitueix un 10% dels casos de les síndromes mielodisplàsiques (la entitat més freqüent dins d'aquest tipus) amb una mitjana d'edat al diagnòstic entre els 65-75 anys, predominantment en homes.

Els pacients acostumen a presentar símptomes constitucionals com pèrdua de pes, febre, sudoració nocturna i signes d'insuficiències hematopoètiques com fatiga, infeccions i sagnat. L'esplenomegàlia i l'hepatomegàlia solen estar presents en la majoria de pacients, així com la tendència a infiltracions a teixits i fenòmens autoimmunes amb hipergammaglobulinèmia policlonal.

El pronòstic sol ser desfavorable, amb una supervivència estimada des del diagnòstic de 2-3 anys i, al voltant del 15-30% dels casos progressen a una Leucèmia Aguda Mieloide (LAM).

El diagnòstic diferencial s'ha de realitzar amb altres possibles causes de monocitosi reactives (infeccioses, autoimmunes, inflamatòries...) i síndromes mieloproliferatives cròniques.

D'acord amb la nova revisió de la WHO-HAEM 5th, el criteri per al diagnòstic de la Leucèmia Mieloide Mielomonocítica ha d'incloure tots els requisits i almenys 1 o 2 criteris de suport en funció del valor absolut de la monocitosi (mínim 1 criteri de suport si $> 1 \times 10^9/L$ i 2 criteris de suport si $< 1 \times 10^9/L$).

Prerequisits:

1. Monocitosi persistent de més de $0.5 \times 10^9/L$ monòcits en sang perifèrica (SP) durant un període superior a 3 mesos i $\geq 10\%$ de monòcits en el recompte leucocitari.
2. No complir el criteri diagnòstic per a leucèmia mieloide crònica o altres neoplàsies mieloproliferatives.
3. No complir el criteri diagnòstic per a neoplàsies mieloides/limfoides amb fusió de gens de receptors de tirosin-quinasa.
4. La xifra de blasts sol ser inferior al 20% en medul·la òssia (MO) i sang, incloent com a blasts els mieloblasts, els monoblasts i els promonòcits.

Catlab Informa

Criteris de suport:

1. Displàsia present en una o més línies hematopoètiques.
2. Anormalitats clonals citogenètiques o moleculars adquirides.
3. Distribució anòmala de les subpoblacions monocítiques (monòcits clàssics > 94% del total de monòcits).

La OMS classifica la LMMC en dos subtipus:

- La que cursa amb més displàsia: Mielodisplàsica (LMMC-MD) amb recompte de leucòcits $<13 \times 10^9/L$.
- La que cursa amb més proliferació: Mieloproliferativa (LMMC-MP) amb recompte de leucòcits $\geq 13 \times 10^9/L$.

Actualment també es distingeix segons el percentatge de blasts en sang perifèrica i en medul·la òssia.

- LMMC-1: blasts en SP del $< 5\%$ i en MO $< 10\%$
- LMMC-2: blasts en SP del $5-19\%$ i en MO $< 20\%$, en aquest cas els blasts poden presentar bastons de Auer.

Subpoblacions monocitoides

El Comitè de la International Union of Immunological Societies (IUIS) ha aprovat una nomenclatura que subdivideix els monòcits en 3 subtipus segons l'expressió del CD16 (participa en la citotoxicitat cel·lular dependent d'anticossos) i el CD14 (receptor del lipopolisacàrid bacterià), basant-se en els perfils genètics expressats per cada subpoblació monocítica:

- CLÀSSICS: CD14+ CD16-
- INTERMEDIS: CD14+ CD16+
- NO CLÀSSICS: CD14- CD16+

A la població sana els monòcits clàssics constitueixen la població majoritària dels monòcits, al voltant d'un 85%, mentre que l'expansió de les subpoblacions monocítiques CD16+ està associada a diferents situacions clíniques, com malalties autoimmunes, infeccions bacterianes i víriques, asma o ictus.

En els últims anys, han aparegut diferents estudis on demostren que l'augment ($>94\%$) dels monòcits clàssics, sobre el total de monòcits, juntament amb la depleció dels monòcits intermedis i no clàssics, és un marcador específic i ràpid per poder diferenciar la LMMC d'altres monocitosis reactives o altres neoplàsies hematològiques d'aquells pacients que tenen el nombre de monòcits elevats en sang.

Catlab Informa

Citometria de flux

La citometria de flux és el mètode d'elecció, per l'elevada especificitat i sensibilitat, que ens permet identificar a sang perifèrica les diferents poblacions de monòcits utilitzant diferents anticossos monoclonals lligats a molècules fluorescents dirigits a la superfície del monòcit.

A Catlab hem internalitzat l'estudi d'aquestes subpoblacions per poder contribuir en el diagnòstic diferencial de la LMMC.

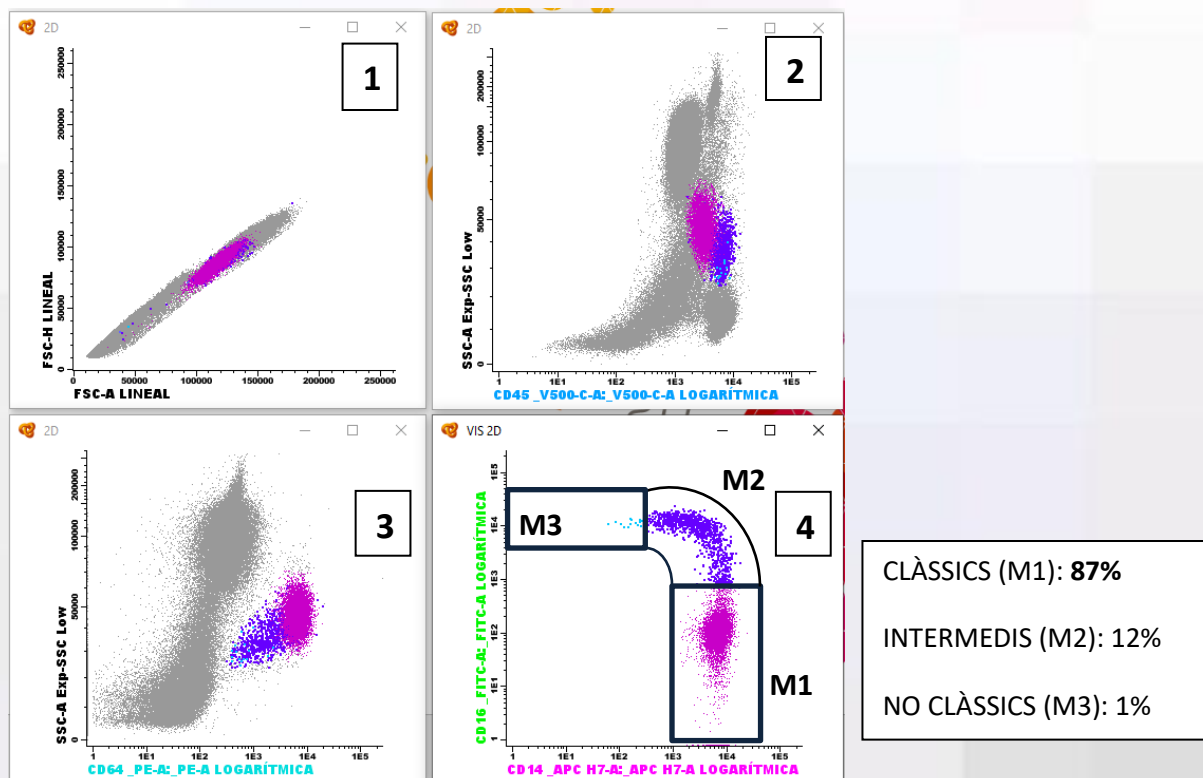
Es parteix d'una mostra de sang perifèrica en un tub de 5mL amb anticoagulant EDTA, que és marcada amb una combinació d'anticossos monoclonals (HLADR / CD45 / CD16 / CD64 / CD34 / CD117 / IREM-2 / CD14) per poder discriminar bé les diferents poblacions. Posteriorment al procés de preparació de la mostra, s'adquireix en el citòmetre FACSLyric (BD Biosciences) i s'analitza mitjançant el software Infinicyt de Cytognos.

En l'estratègia d'anàlisi s'utilitza el CD64, marcador monocític, juntament amb el CD45, marcador leucocitari, per seleccionar la població de monòcits (**Gate 2 i 3**), partint prèviament dels singlets seleccionats en el "Dot plot" (**1**).

Un cop seleccionada la població de monòcits amb els marcadors CD16 i CD14 es poden classificar els diferents fenotips monocitaris i poder identificar i quantificar el percentatge de monòcits clàssics, que representa la nostra població d'interès.

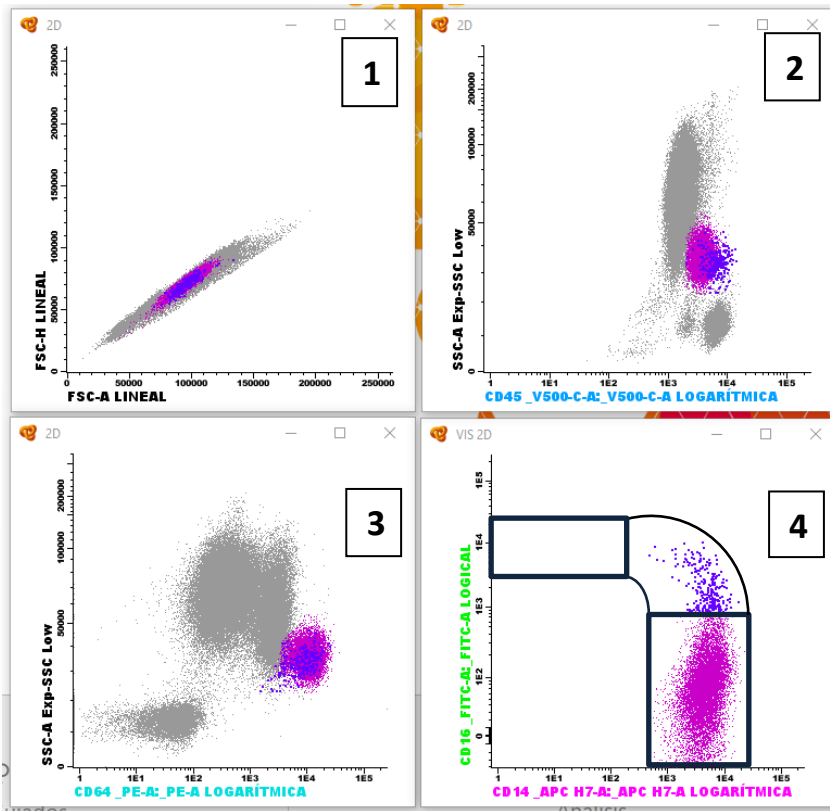
A continuació es mostren dos exemples, el primer amb una població normal de monòcits i el segon amb una població de monòcits clàssics augmentada (>94%) i per tant suggestiva de LMMC.

Població Normal



Catlab Informa

Població suggestiva de LMMC



CLÀSSICS: 98%
INTERMEDIS: 2%
NO CLÀSSICS: 0%

En l'elaboració de l'informe és caracteritzen les diferent subpoblacions monocitoides en sang perifèrica amb el percentatge dels tres tipus de fenotip (clàssic, intermedi i no clàssic) juntament amb el comentari:

Un increment de la subpoblació clàssica (CD14+ CD16-) superior al 94% sobre el total de monòcits discrimina la LMMC d'altres monocitosis amb una elevada especificitat.

Mireia Pallarés
Facultatiu resident d'Anàlisi Clínic
mpallares@catlab.cat

Carlos Lázaro
Facultatiu de Citometria de Flux
Tel. 93.748.56.00 – ext. 35041 / 626.18.46.51
clazaro@catlab.cat

Judith Vidal
Responsable de Citometria de Flux
Tel. 93.748.56.00 – ext. 35041 / 616.26.48.91
jvidal@catlab.cat

Catlab Informa

Bibliografía

1. Dorothée Selimoglu-Buet, Oriane Wagner-Ballon, Véronique Saada, et al. On behalf of the Groupe Francophone des Myélodysplasies, Characteristic repartition of monocyte subsets as a diagnostic signature of chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2015; 125 (23): 3618–3626. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-620781>
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (Eds): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition). International Agency for Research on Cancer: Lyon 2017
3. Savona MR, Malcovati L, Komrokji R, et al. MDS/MPN International Working Group. An international consortium proposal of uniform response criteria for myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) in adults. *Blood*. 2015 Mar 19;125(12):1857-65. doi: 10.1182/blood-2014-10-607341
4. Quintero-Sierra Y, Mustelier-Celsa G, Hernández-Padrón C, Romero-González A. Leucemia Mielomonocítica Crónica. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia* [Internet]. 2014 [citado 11 Mar 2023]; 30 (4) Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/189>