

## Leucemia aguda de fenotipo mixto: presentación de caso pediátrico de Perú

Acute leukemia of mixed phenotype: presentation of a pediatric case from Peru

Stalin Tello Vera<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3687-8072>

Alberto Orfao De Matos Correia E Vale<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0007-7230>

Wendy del Carmen Carpio Vásquez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4702-837X>

<sup>1</sup>Hospital Nacional “Almanzor Aguinaga Asenjo” EsSalud. Chiclayo, Perú.

<sup>2</sup>Centro de Investigación del Cáncer de la Universidad de Salamanca, España-

\*Autor para la correspondencia: [unprg2008@gmail.com](mailto:unprg2008@gmail.com)

### RESUMEN

**Introducción:** Las leucemias agudas de linaje ambiguo representan un grupo heterogéneo de leucemias sin una clara diferenciación del linaje celular. Constituyen alrededor de 2 a 5 % del total de leucemias agudas.

**Objetivo:** Describir un caso de leucemia aguda de fenotipo mixto (LAFM) en un paciente pediátrico de 4 años de Lambayeque, Perú.

**Presentación del caso:** Se evaluó una muestra de sangre periférica de un niño de 4 años de edad, cuyo inmunofenotipo por citometría de flujo evidenció una población, correspondiente al 94 % de la celularidad total, de linajes mieloide compatible con diferenciación a linaje neutrófilo y en menor medida a monocítica/célula dendrítica (CD123 intenso), con expresión de mieloperoxidasa (MPO) y CD33 intensos; CD13, CD64 y CD66c parcial; y expresión de marcadores de linaje linfóide B (CD19 y CD22 intensos). Este fenotipo obliga a descartar la t(8;21), y anomalías del gen MLL. Por los mencionados hallazgos, la presente leucemia fue clasificada como leucemia aguda de fenotipo mixto, B/Mieloide.

**Conclusiones:** Se concluyó como una leucemia aguda de fenotipo mixto B/Mieloide, con la peculiar inclinación del linaje mielode hacia neutrófilos y en menor medida hacia monocítica/célula dendrítica.

**Palabras clave:** leucemia aguda; leucemia bifenotípica aguda; leucemia mielode aguda.

## ABSTRACT

**Introduction:** Acute leukemias of ambiguous lineage represent a heterogeneous group of leukemias without a clear differentiation of the cell lineage. They constitute about 2 to 5 % of all acute leukemias.

**Objective:** To describe a case of acute leukemia of mixed phenotype (LAFM) in a 4-year-old pediatric patient from Lambayeque, Peru.

**Case presentation:** A peripheral blood sample from a 4-year-old boy was evaluated, whose immunophenotype by flow cytometry showed a population, corresponding to 94 % of total cellularity, of myeloid lineages compatible with differentiation to neutrophil lineage and in less to monocytic/dendritic cell (CD123 high), with expression of myeloperoxidase (MPO) and CD33 high; CD13, CD64 and CD66c partial; and expression of B lymphoid lineage markers (CD19 and CD22 high). This phenotype requires ruling out the t (8; 21), and abnormalities of the MLL gene. Due to the aforementioned findings, the present leukemia was classified as acute leukemia of mixed phenotype, B/Myeloid.

**Conclusions:** It was concluded as an acute leukemia of mixed phenotype B/Myeloid, with the peculiar inclination of the myeloid lineage towards neutrophils and to a lesser extent towards monocytic/dendritic cell.

**Keywords:** acute leukemia; acute biphenotypic leukemia; acute myeloid leukemia.

Recibido: 22/03/2021

Aceptado: 01/09/2021

## Introducción

Las leucemias agudas son las neoplasias malignas infantiles más frecuentes en el mundo y siguen siendo una de las principales causas de mortalidad de pacientes pediátricos y adultos. Según la clasificación actual (2016) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), propuesta para el diagnóstico y pronóstico de las leucemias, clasifica a la leucemia aguda de linaje ambiguo como leucemia aguda indiferenciada, leucemia aguda de fenotipo mixto con t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1, leucemia aguda de fenotipo mixto con t(v;11q23); rearrreglos de KMT2A, leucemia aguda de fenotipo mixto, B/mieloide, no clasificable en otras categorías, leucemia aguda de fenotipo mixto, T/mieloide, no clasificable en otras categorías; leucemia aguda de fenotipo mixto, no clasificable en otra categoría, raros tipos; y leucemia aguda de linaje ambiguo no clasificable en otra categoría.<sup>(1)</sup>

Las leucemias agudas de linaje ambiguo representan un grupo heterogéneo de leucemias agudas que no muestran una evidencia clara de diferenciación celular. Representan alrededor de 2 a 5 % del total de leucemias agudas. Entre sus posibles causas se ha descrito un bloqueo madurativo celular y la pérdida de control de la proliferación de la célula precursora hematopoyética pluripotencial. Se propone que dichos cambios son consecuencia de alteraciones genéticas en la población celular que adquiere un potencial de diferenciación hacia cualquier linaje en una etapa primitiva de la hematopoyesis normal.

En las leucemias agudas bifenotípicas se observa una población neoplásica homogénea y los blastos coexpresan antígenos correspondientes a varias líneas de diferenciación celular. La coexpresión antigénica incluye la combinación de marcadores B/mieloide, T/mieloide, B/T y trilineaje B/T/mieloide.<sup>(2,3,4)</sup> Actualmente, la amplia utilidad de la citometría de flujo permite diagnosticar con mayor frecuencia las leucemias agudas que expresan antígenos de diversos linajes<sup>2</sup>. El objetivo del presente estudio fue describir una leucemia de fenotipo mixto, en un paciente pediátrico de cuatro años de edad, cuyas células tuvieron diferenciación hacia los linajes, linfocito B y mielocito (neutrófilo/monocítico-dendrítico), éste último con diferenciación peculiar.

## Presentación del caso

Paciente de sexo masculino, cuatro años de edad, procedente del distrito de Motupe, Lambayeque, Perú; sin antecedentes patológicos de importancia, con tiempo de enfermedad de tres días, que inició con cuadro clínico de dolor abdominal y decaimiento; ausencia de fiebre, vómitos y diarrea.

En el examen físico presentó regular estado general, buen estado de hidratación, ventilaba espontáneamente sin apoyo oxigenatorio, SAO<sub>2</sub>: 98 %. Cabeza: simétrica, mucosa oral húmeda. Piel: normotérmica, palidez +/+++ , llenado capilar menor de dos segundos. Aparatos cardiovascular y respiratorio sin alteraciones; abdomen: blando, depresible, con hepato esplenomegalia.

Exámenes de laboratorio: Hemograma: leucocitos: 142 540 /mm<sup>3</sup>, eritrocitos: 3,1 x10<sup>6</sup>/mm<sup>3</sup>, hemoglobina: 9.6 g/dL, hematocrito: 28,7 % y plaquetas: 338 000 /mm<sup>3</sup>. Se realizó estudio morfológico de sangre periférica en el que se observó infiltrado de blastos, 90 % (Fig. 1). Tiempo de protrombina: 11.1 s, INR: 0.92, TTPA: 38.6 s, Fibrinógeno: 231 mg/dL, Glucosa: 81 mg/dL, Urea: 18 mg/dL, LDH: 1143 U/L, TGP: 181 U/L, TGO: 48 U/L, FA: 405U/L, examen completo de orina: normal.

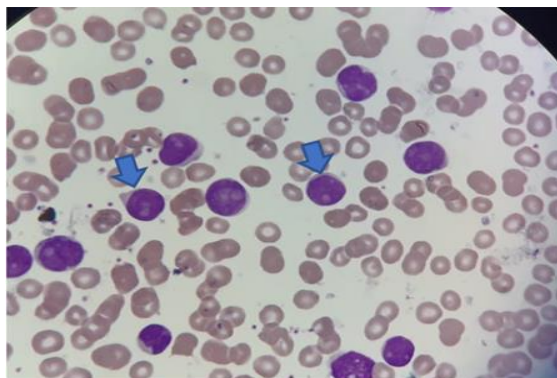


Fig. 1 - En extendido de sangre periférica se observan blastos (flechas azules) 100X.

Estudio de BCR/ABL1 tipos: e13a2 (b2a2) y 14a2 (b3a2): No detectado.

El estudio del inmunofenotipo de sangre periférica mostró una población, correspondiente al 94 % de la celularidad total, de linaje mieloide, con diferenciación a linaje neutrófilo y en menor medida monocítica/célula dendrítica (expresión de MPO y parcial de CD64, junto con expresión de CD33 intenso, CD13 débil, CD66c parcial,

CD123 intenso); y linfocito B (CD19 y CD22 intenso). Este fenotipo obliga a descartar la t (8; 21) y anomalías del gen MLL.

Por los mencionados hallazgos, la presente leucemia fue clasificada como leucemia aguda de fenotipo mixto, B/Mieloide (Fig. 2).

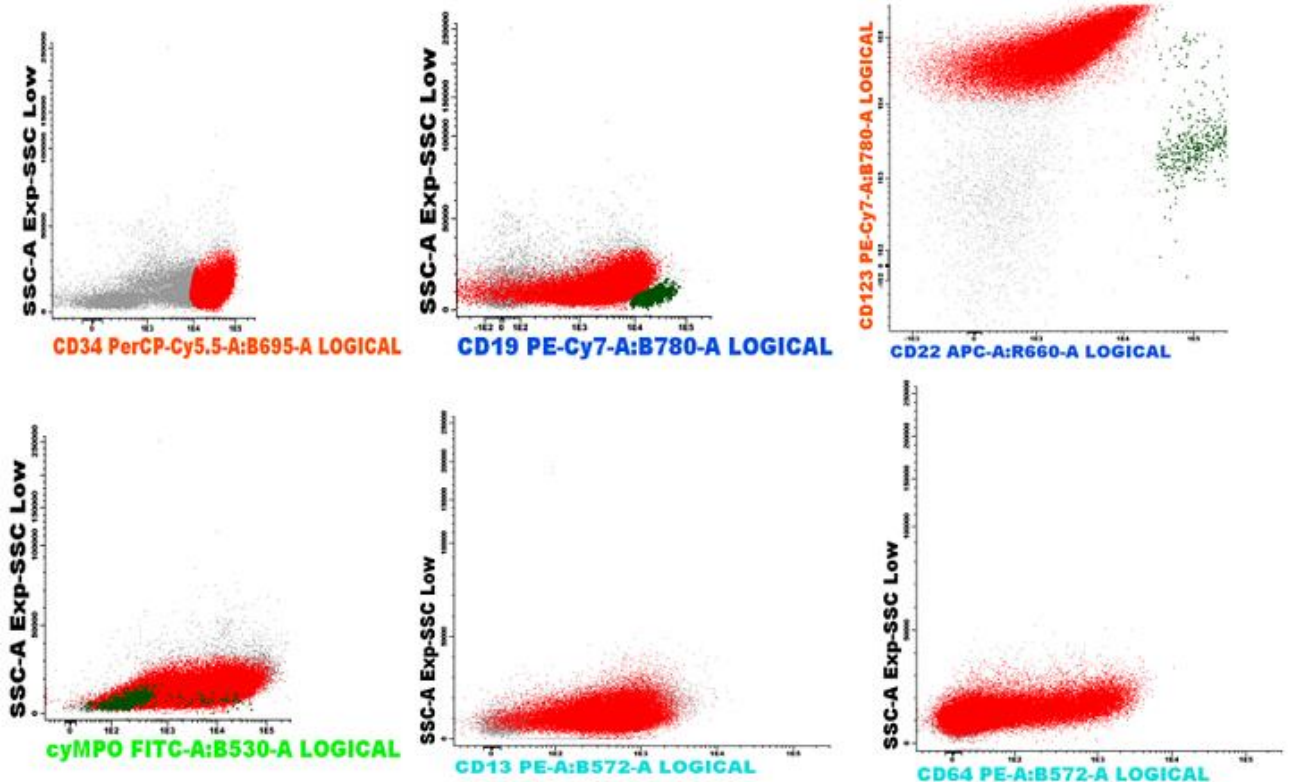


Fig. 2 - Inmunofenotipo de la sangre periférica, estudiado por citometría de flujo, equipo Novocyte, reactivos de la marca Exbio, de procedencia Checa. Apréciase la expresión intensa de CD34, CD19, MPO, CD123 y CD22 (población roja), los marcadores linfocitos B, están expresados casi tan intensamente como en los linfocitos B residuales (población verde). La expresión de CD64 es parcial.

Ecografía abdominal: abundante gas intestinal, hígado: 109 mm de longitud, ecogenicidad conservada, sin evidencia de lesiones focales, acentuación de vasos porta como signo inespecífico de patología inflamatoria abdominal, vías biliares intrahepáticas no dilatadas, vesícula biliar de tamaño promedio, paredes engrosadas de manera reactiva, no cálculos. Colédoco y vena porta de tamaño conservado, bazo de 90 mm, no masas; riñones, de configuración habitual, páncreas y retroperitoneo mal visualizados por abundante gas intestinal; no líquido libre en cavidad abdominal.

Conclusión: Abundante gas intestinal, hígado y bazo prominentes, vesícula biliar de paredes engrosadas de manera reactiva, descartar patología viral.

Cariotipo: 45, XY, del(3)(q26.1), der(4)add(4)(q35), der(11)(p13), -16, -17, +mar[15]/45, XY, del(3)(q26.1), der(4)add(4)(q35), del(6)(q21q25), der(11)add(11)(p13), -16, -17, +mar[5] Cariotipo con complemento cromosómico sexual masculino, el 75 % de las células analizadas constituyeron un clon anormal con presencia de deleción terminal en un cromosoma del par 3 con punto de ruptura 3q26.1, un cromosoma 4 derivativo por adición de material de origen desconocido en la banda 4q35, presencia de un cromosoma 11 derivativo con adición de material de origen desconocido en la banda 11p13, pérdida de los cromosomas 16 y 17 más la ganancia de un cromosoma marcador (material genético de origen desconocido), el 25 % de las metafases analizadas constituyeron un clon anormal que presentó las mismas alteraciones cromosómicas más deleción intersticial en un cromosoma 6 con puntos de ruptura y unión 6q21 a 6q25.

## Discusión

La leucemia bifenotípica se caracteriza por la expresión de 2 o más marcadores de diferentes linajes celulares en la misma población de blastos. En la mayoría de los casos la coexpresión de marcadores mieloides con marcadores de linaje linfocítico B o T se asocian con una respuesta terapéutica baja y mal pronóstico, así mismo la leucemia bifenotípica que muestra ambos fenotipos, B y T, es extremadamente rara, siendo menos del 1 % del total de las leucemias. El diagnóstico definitivo de este tipo de leucemia aguda, se realiza exclusivamente por las características inmunofenotípicas, con el uso de la citometría de flujo multiparamétrica.<sup>(2,3)</sup>

Utilizando dicha técnica se detecta la coexpresión de marcadores antigénicos expresados normalmente en diferentes linajes. Este tipo de leucemias, denominadas con anterioridad leucemias agudas bifenotípicas, han sido renombradas como leucemias agudas de fenotipo mixto (LAFM), incluyendo todas las combinaciones: fenotipo B/mieloide (67 %), T/mieloide (31 %), B/T (4 %) e incluso B/T/mieloide (2 %).<sup>(5)</sup>

La LAFM, B/Mieloide, suele mostrar expresión fuerte de CD19, aunque también se ha detectado expresión moderada o débil de este antígeno. La asociación con la línea linfóide B suele demostrarse por la coexpresión de CD79a o CD22 citoplasmático (CyCD22). En ese sentido, este caso es particular, porque la expresión de CD22 fue también detectada en la membrana celular (sCD22). La expresión del antígeno PAX5 puede detectarse en algunos casos mediante inmunohistoquímica. La expresión de CD10 es muy variable al igual que la de MPO, pudiendo detectarse en todos los blastos leucémicos o, por el contrario, solo en subpoblaciones blásticas que no representan el 100 %. Los marcadores fenotípicos que pueden expresarse son CD34, HLA-DR, CD19, MPO, CyCD79a, CyCD22, CD10, CD21, CD13, CD33, CD65, CD117, CyTdT y CD20<sup>(6)</sup>.

Según la OMS, una LAFM debe expresar marcadores específicos de dos o más linajes definidos de la siguiente manera, linaje mielóide: MPO (por citometría de flujo, inmunohistoquímica, o citoquímica) o diferenciación monocítica ( $\geq 2$  de los siguientes marcadores: esterasa no específica, CD11c, CD14, CD64, lisozima), linaje de células T: CD3 citoplasmático (por citometría de flujo con anticuerpos a CD3 cadena épsilon, inmunohistoquímica usando anticuerpo anti-CD3 policlonal, puede detectarse CD3 cadena zeta o CD3 de superficie, raro en leucemias agudas de fenotipo mixto). Linaje de células B: expresión fuerte de CD19, con  $\geq 1$  de los siguientes marcadores fuertemente expresados: CD79a, cyCD22, CD10 o expresión débil de CD19, con  $\geq 2$  de los siguientes marcadores fuertemente expresados: CD79a, Cy CD22 o CD10.<sup>(7,8)</sup>

Según el grupo europeo para la caracterización inmunológica de las leucemias (EGIL), se basa en un sistema de puntuación con varios marcadores a los que se les asigna una puntuación de 2, 1 o 0,5 en función de su especificidad para el linaje mielóide o linfóide; más de dos puntos en dos linajes diferentes definen la leucemia aguda bifenotípica. Entre los marcadores analizados en el sistema de puntuación, se considera la positividad a nivel del citoplasma de los marcadores específicos de linaje mielóide, como MPO, marcadores específicos de linaje B: CD79a, CyCD22 e CyIgM y marcadores específicos de linaje T como CyCD3, anti receptor de células T $\alpha\beta$  (TCR $\alpha\beta$ ) y anti-receptor de células T  $\gamma\delta$  (TCR  $\gamma\delta$ ).<sup>(5,8)</sup>

En las leucemias agudas, la alta tasa de glicólisis es uno de los mecanismos más usuales para la elevada proliferación celular, por promover células grasas y limitar el consumo de oxígeno. Este proceso continuo promueve el rápido crecimiento carcinogénico. Asimismo, la descontrolada expansión clonal promueve alta producción enzimática generada durante el metabolismo celular, lo cual se evidencia en esta paciente quien cursa con valores anormalmente elevados de sus parámetros bioquímicos enzimáticos<sup>(9)</sup>.

El caso que se presenta correspondió a una paciente pediátrica con diagnóstico de leucemia aguda de fenotipo mixto B/Mieloide. Este fenotipo requiere descartar la t(8;21), y anomalías del gen MLL. Es importante resaltar que la citometría de flujo es una herramienta muy útil, sensible y específica, que tal como se describe en la literatura es la técnica que permite identificar, caracterizar y cuantificar tumores raros que cursan con poblaciones biclonales o de linaje mixto o bifenotípico.

## Referencias bibliográficas

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405 DOI: <https://10.1182/blood-2016-03-643544>
2. Marsán Suárez V, del Valle Pérez LO, Díaz Domínguez G, Macías Abraham C, Machín García S, Lam Díaz RM, et al. Correlación entre morfología y citometría de flujo en la Leucemia Linfocítica Aguda Infantil. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2016 Dic [acceso 20/01/2021];32(4):483-93. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892016000400007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892016000400007&lng=es).
3. Sukumaran R, Nair RA, Jacob PM, Anila KARN, Prem S, Binitha R, et al. Flow cytometric analysis of Mixed phenotype acute leukemia: Experience from a tertiary oncology center. *Indian J Pathol Microbiol*. 2015 Apr 1;58(2):181.
4. Charles NJ, Boyer DF. Mixed-Phenotype Acute Leukemia: Diagnostic Criteria and Pitfalls. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(11):1462-8. DOI: <https://10.5858/arpa.2017-0218-RA>



5. Weinberg OK, Seetharam M, Ren L, Alizadeh A, Arber DA. Mixed phenotype acute leukemia: A study of 61 cases using World Health Organization and European Group for the Immunological Classification of Leukaemias criteria. *Am J Clin Pathol.* 2014 Dec;142(6):803-8.
6. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127(20):2375-90. DOI: <https://10.1182/blood-2016-01-643569>
7. Lee HG, Baek HJ, Kim HS, Park SM, Hwang TJ, Kook H. Biphenotypic acute leukemia or acute leukemia of ambiguous lineage in childhood: clinical characteristics and outcome. *Blood Res.* 2019 Mar;54(1):63-73. DOI: <https://10.5045/br.2019.54.1.63>
8. Cortes CG. Leucemia aguda de fenotipo mixto. Estudio multicéntrico de supervivencia a largo plazo, factores pronósticos y resultados de tratamiento [Internet] [http://purl.org/dc/dcmitype/Text]. Universidad Miguel Hernández; 2017 [acceso 22/03/2021]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=135021>
9. MoyaS J, Pio DL. Parámetros bioquímicos enzimáticos (ALT, AST, ALP,  $\gamma$ -GT, LDH) en niños con leucemia linfoblástica aguda antes del tratamiento antineoplásico. *Horiz. Med.* [Internet]. 2015 Oct [acceso 20/02/2021];15(4):52-8. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-558X2015000400008&lng=es.](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2015000400008&lng=es)

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflicto de intereses de ningún tipo.

#### Contribuciones de los autores

Conceptualización: *Alberto Orfao, Stalin Tello*

Curación de datos: *Wendy Carpio, Stalin Tello*

Análisis formal: *Stalin Tello, Alberto Orfao*

Investigación: *Stalin Tello Vera, Alberto Orfao, Wendy Carpio*

Metodología: *Stalin Tello*

Administración del proyecto: *Stalin Tello*

Recursos: *Stalin Tello*

Software: *Stalin Tello Vera, Alberto Orfao, Wendy Carpio*

Supervisión: *Stalin Tello*

Validación: *Alberto Orfao*

Visualización: *Stalin Tello, Alberto Orfao*

Redacción - borrador original: *Wendy Carpio*

Redacción - revisión y edición: *Stalin Tello*