

CD45 y leucemia linfoide aguda pediátrica

CD45 and childhood *acute lymphoblastic leukemia*

Vianed Marsán Suárez^{1*} <http://orcid.org/0000-0001-5659-8214>

Consuelo Macías Abraham¹ <http://orcid.org/0000-0001-5484-096X>

Gabriela Díaz Domínguez¹ <http://orcid.org/0000-0002-7060-7364>

Yenisey Triana Marrero¹ <http://orcid.org/0000-0003-3391-0767>

Rosa M Lam Díaz¹ <http://orcid.org/0000-0002-9909-3862>

Sergio Machín García¹ <http://orcid.org/0000-0002-8727-5896>

Martha B García Carabaloso² <https://orcid.org/0000-0002-4416-0044>

César Valdés Sojo³ <https://orcid.org/0000-0001-7000-2288>

Orestes Cháquez Leyva⁴

¹ Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba

² Hospital Pediátrico “José L. Miranda”, Villa Clara, Cuba

³ Hospital Pediátrico “Pepe Portilla”, Pinar del Río, Cuba

⁴ Hospital Pediátrico “Juan Manuel Márquez”, La Habana, Cuba

*Dra. Vianed Marsán Suárez (rchematología@infomed.sld.cu)

RESUMEN

Introducción: El CD45 se expresa en las células hematopoyéticas, su determinación es indispensable para la clasificación inmunofenotípica de la leucemia linfoide aguda (LLA).

Objetivo: Evaluar la expresión del antígeno CD45 en los blastos de pacientes pediátricos con LLA y su relación con las características biológicas, morfológicas y clínicas al inicio de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y la supervivencia global (SG) de los enfermos.

Métodos: Se estudiaron 160 pacientes con LLA entre diciembre del 2012 y diciembre del 2017,

tratados con el protocolo ALL-IC BFM-SG 2009. El inmunofenotipaje celular de la médula ósea se realizó por citometría de flujo. **Resultados:** El fenotipo B CD45+ predominó en los menores de seis años de edad y en los mayores de diez, el fenotipo T CD45+. Se encontró diferencia significativa entre la ausencia de adenopatías mediastínicas, el fenotipo leucémico y la ausencia de CD45 ($p=0.004$); entre la respuesta a la prednisona en sangre periférica al día ocho, el fenotipo leucémico y la ausencia de CD45 ($p=0.001$). Se encontraron diferencias significativas entre la respuesta a la prednisona en sangre periférica el día ocho y la respuesta en médula ósea el día 33, según fenotipo leucémico ($p=0.009$) y la presencia en los blastos del antígeno CD45 ($p=0.02$). Se encontró diferencia significativa entre la SG de los enfermos, según fenotipo leucémico y la ausencia del antígeno CD45 ($p=0.017$). **Conclusión:** La expresión o ausencia del antígeno de CD45 en los blastos tiene relación con la respuesta al tratamiento y la SG de pacientes pediátricos con LLA.

Palabras clave: antígeno CD45; leucemia linfocítica aguda pediátrica; fenotipo leucémico

ABSTRACT

Introduction: CD45 is expressed in hematopoietic cells, its determination is essential for the immunophenotypic classification of acute lymphoid leukemia (ALL).

Objective: To evaluate the expression of the CD45 antigen in the blasts of pediatric patients with ALL and its relationship with the biological, morphological and clinical characteristics at the onset of the disease, the response to treatment and the overall survival (OS) of the patients.

Methods: 160 patients with ALL were studied between December 2012 and December 2017, treated with the ALL-IC BFM-SG 2009 protocol. Bone marrow cellular immunophenotyping was performed by flow cytometry. **Results:** Patients with the CD45 + B phenotype predominated in those under six years of age, while those with a CD45 + T phenotype in those older than ten. A significant difference was found between the absence of mediastinal lymph nodes, the leukemic phenotype and the absence of CD45 ($p = 0.004$). A significant difference was found between the response to prednisone in peripheral blood at day eight, the leukemic phenotype and the absence of CD45, $p = 0.001$. Significant differences were found between the response to prednisone in peripheral blood on day eight and the response in bone marrow on day 33, according to leukemic phenotype and the presence in blasts of the CD45 antigen ($p = 0.009$ and $p = 0.02$, respectively).

A significant difference was found between the OS of patients, according to leukemic phenotype

and the absence of the CD45 antigen, $p = 0.017$. **Conclusion:** The expression or absence of the CD45 antigen in blasts is related to the response to treatment and OS of pediatric patients with ALL.

Keywords: CD45 antigen; pediatric acute lymphocytic leukemia; leukemic phenotype

Recibido: 24/10/2018

Aceptado: 04/06/2019

INTRODUCCIÓN

El antígeno CD45 pertenece a una familia compleja de glicoproteínas de alto peso molecular, compuesta por cinco isoformas; posee actividad tirosina fosfatasa y realiza una función importante en la regulación de la diferenciación celular. ⁽¹⁾

El CD45 se expresa en la superficie celular de todas las células hematopoyéticas; incrementa su densidad en los estadios finales de la hematopoyesis; excepto, en las células eritroides y plaquetas donde pierde su expresión a lo largo de la diferenciación y maduración. ^(2,3,4)

La determinación del antígeno CD45 es indispensable para la clasificación inmunofenotípica de la leucemia linfocítica aguda (LLA) ya que permite discriminar entre las células blásticas y maduras reactivas en la médula ósea (MO) y deducir el estadio de maduración. ⁽⁵⁾

El objetivo de esta investigación fue evaluar la expresión del antígeno CD45 en los blastos de pacientes pediátricos con LLA y su posible relación con las características biológicas, morfológicas y clínicas al inicio de la enfermedad, así como con la respuesta al tratamiento y la supervivencia global (SG) de los enfermos.

MÉTODOS

Se estudiaron 160 pacientes pediátricos con LLA, procedentes de varios servicios oncohematológicos del país, entre diciembre del 2012 y diciembre del 2017, tratados con el protocolo ALL-IC BFM-SG 2009.⁽⁶⁾ El inmunofenotipaje celular se realizó por la técnica de

citometría de flujo,⁽⁷⁾ con el empleo de anticuerpos monoclonales (AcMo) dirigidos contra los antígenos linfoides. Las muestras fueron leídas en un citómetro GALLIOS, Beckman Coulter. Se consideró positivo, si el porcentaje fue igual o mayor que 20 % de los blastos que expresaron el antígeno en la membrana celular e igual o mayor que 10 %, para los antígenos intracitoplasmáticos. Las LLA se clasificaron inmunológicamente, según los criterios del Grupo EGIL (Grupo Europeo para la Clasificación de las Leucemias Agudas).⁽⁸⁾

Para las variables cualitativas, se utilizaron las frecuencias absolutas y los porcentajes.⁽⁹⁾ Se consideró significativo, todo valor de $p < 0.05$ para el estadígrafo asociado a la prueba.

El cálculo de la SG de los enfermos con LLA, según el fenotipo leucémico B o T y, la expresión del antígeno CD45 en los blastos a los 60 meses de diagnosticada la enfermedad, se realizó por el método de *Kaplan-Meier*.⁽¹⁰⁾

Se respetó lo establecido en los principios básicos de la Declaración de *Helsinki*, que contiene las recomendaciones a seguir en la investigación biomédica en seres humanos.⁽¹¹⁾

RESULTADOS

Del total de pacientes estudiados, 87 (54,4 %) fueron del sexo masculino con un promedio de edad de 7,82 años y un rango de 4 meses a 18 años. En 126 (78,8 %) se encontró el fenotipo B. Las características biológicas, morfológicas y clínicas de los pacientes según el fenotipo leucémico y la ausencia en los blastos del antígeno CD 45 se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Características biológicas, morfológicas y clínicas de los niños con leucemia linfóide aguda según el fenotipo leucémico y la ausencia en los blastos del antígeno CD45

Características biológicas, morfológicas y clínicas	LLA- Fenotipo B CD45 – (n=39) n (%)	LLA- Fenotipo T CD45 – (n=5) n (%)	Total (n=44) n (%)	p
Edad (años)				
< 6	19 (48.7)	2 (40)	21 (47.7)	
6 - 10	9 (23.1)	2 (40)	11 (25)	0,71
11 - 18	11 (28.2)	1 (20)	12 (27.3)	
Sexo				
Femenino	14 (35.9)	2 (40)	16 (36,4)	0,75
Masculino	25 (64.1)	3 (60)	28 (63.6)	
Conteo de leucocitos en SP (x10⁹/L)				
< 20	29 (71.8)	3 (60)	31 (70.5)	
20 - 50	7 (17.9)	0 (0)	7 (15.9)	0.14
> 50	4 (10.3)	2 (40)	6 (13.6)	
Hepatomegalia				
Si	25 (64.1)	4(80)	29 (65.9)	0.84
No	14 (35.9)	1(20)	15 (34.1)	
Esplenomegalia				
Si	19 (48.7)	3 (60)	22 (50)	1.0
No	20 (51.3)	2 (40)	22 (50)	
Adenopatías				
Si	19 (48.7)	1(20)	20 (45.5)	0.46
No	20 (51.3)	4(80)	24 (54.5)	
Adenopatías mediastinales				
Si	0 (0)	2 (40)	2 (4.5)	0.004*
No	39 (100)	3 (60)	42 (95.5)	
Manifestaciones hemorrágicas				
Si	7 (17.9)	2 (40)	9 (20.5)	0.57

No	32 (82.1)	3 (60)	35 (79.5)	
Infiltración leucémica del SNC				
Si	1 (2.6)	0 (0)	1 (2.3)	0.22
No	38 (97.4)	5 (100)	43 (97.7)	

LLA: leucemia linfocítica aguda, n: número de pacientes, SP: sangre periférica, SNC: sistema nervioso central.

* Se consideró significativo, todo valor de $p < 0,05$ para el estadígrafo asociado a la prueba.

Predominaron los menores de seis años de edad (47,7 %); grupo etario en el que prevalecieron aquellos con fenotipo B (48,7 %). Con igual porcentaje se presentaron los enfermos hasta diez años de edad y fenotipo T (40 %). En ambos fenotipos leucémicos, se encontró predominio del sexo masculino (63,6 % sobre 36,4 %). No se encontraron diferencias significativas entre la edad, el sexo, el fenotipo leucémico y la ausencia en los blastos del antígeno CD45 ($p=0.71$ y $p=0.75$). Se encontró un predominio del conteo de leucocitos en SP por debajo de $20 \times 10^9/L$ al inicio de la enfermedad, en ambos fenotipos (70,5 %). En ambos grupos de pacientes prevaleció la hepatomegalia (65,9 %); en los de fenotipo B CD45- prevaleció la ausencia de esplenomegalia (51.3 %), mientras que en los de fenotipo T CD45- la presencia de esta visceromegalia (60 %). En ambos grupos predominó la ausencia de adenopatías (54,5 %), adenopatías mediastinales (95,5 %), manifestaciones hemorrágicas (79,5 %) y la infiltración leucémica del sistema nervioso central (SNC) (97,7 %). No se encontraron diferencias significativas entre el conteo de leucocitos en SP, la presencia de hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías, manifestaciones hemorrágicas e infiltración leucémica del SNC, el fenotipo leucémico y la ausencia en los blastos de CD45 ($p=0.14$, $p=0.84$, $p=1$, $p=0.46$, $p=0.57$ y $p=0.22$, respectivamente). Se encontró diferencia significativa entre la ausencia de adenopatías mediastínicas, el fenotipo leucémico y la ausencia de CD45 en los blastos ($p=0.004$).

Las características biológicas, morfológicas y clínicas de los pacientes según el fenotipo leucémico y la expresión en los blastos del antígeno CD45 se presentan en la tabla 2.



Tabla 2. Características biológicas, morfológicas y clínicas de los niños con leucemia linfóide aguda según el fenotipo leucémico y la expresión en los blastos del antígeno CD45

Características biológicas, morfológicas y clínicas	LLA-Fenotipo B CD45 + (n=87) n (%)	LLA-Fenotipo T CD45 + (n=29) n (%)	Total n=116 n (%)	p
Edad (años)				
< 6	46 (52.9)	10 (34.5)	56(48,3)	
6 - 10	11 (12.6)	8 (27.6)	19(16,4)	0.10
11 - 18	30 (34.5)	11 (37.9)	41(35,3)	
Sexo				
Femenino	42 (48,3)	15 (51.7)	57(49,1)	0.91
Masculino	45 (51,7)	14 (48.3)	59(50,9)	
Conteo de leucocitos en SP (x10⁹/L)				
< 20	54 (62.1)	16 (55.2)	70(60,3)	
20 - 50	19 (21.8)	2 (6.9)	21(18,1)	0.02*
> 50	14 (16.1)	11 (37.9)	25(21,6)	
Hepatomegalia				
Si	47 (54)	20 (69)	67(57,8)	0.23
No	40 (46)	9 (31)	49(42,2)	
Esplenomegalia				
Si	45 (51.7)	22 (75.9)	67(57,8)	0.04*
No	42 (48.3)	7 (24.1)	49(42,2)	
Adenopatías				
Si	56 (64.4)	17 (58.6)	73(63)	0.74
No	31 (35.6)	12 (41.4)	43(37)	
Adenopatías mediastinales				
Si	3 (3.4)	5 (17,2)	8(6,9)	0.03*
No	84 (96.6)	24 (82.8)	108(93,1)	

Manifestaciones hemorrágicas				
Si	33 (37.9)	7 (24.1)	40(34,5)	0.26
No	54 (62.1)	22 (75.9)	76(65,5)	
Infiltración leucémica del SNC				
Si	3 (3.4)	0 (0)	3(2,6)	0.73
No	83 (95.4)	29 (100)	112(97,4)	

LLA: leucemia linfocítica aguda, n: número de pacientes, SP: sangre periférica, SNC: sistema nervioso central.

* Se consideró significativo, todo valor de $p < 0,05$ para el estadígrafo asociado a la prueba.

El fenotipo B CD45+ predominó (52,9 %) en los enfermos menores de seis años de edad, mientras que el fenotipo T CD45+ en los mayores de diez años (37,9 %). Los pacientes del sexo masculino prevalecieron en los pacientes con LLA-B CD45+ (51,7 %). Se encontró un ligero predominio en los pacientes del sexo femenino con fenotipo T CD45+ (51,7 %). No se encontraron diferencias significativas entre la edad, el sexo, el fenotipo y la presencia en los blastos del antígeno CD45 ($p=0.10$ y $p=0.91$).

Predominaron los pacientes que presentaron un conteo de leucocitos en SP al inicio de la enfermedad por debajo de $20 \times 10^9/L$ (60,3 %), en ambos fenotipos CD45+. Prevalieron los enfermos con hepatomegalia (57,8 %), esplenomegalia (57,8 %) y adenopatías (63 %) en ambos fenotipos leucémicos y la expresión en los blastos de CD45. Se encontró un predominio de los enfermos que no presentaron adenopatías mediastínicas, manifestaciones hemorrágicas e infiltración leucémica del SNC, en ambos fenotipos leucémicos CD45+ (93,1 %, 65,5 % y 97,4 %, respectivamente). No se encontraron diferencias significativas entre la presencia de hepatomegalia y adenopatías, según fenotipo leucémico y la presencia de CD45 en los blastos ($p=0.23$ y $p=0.74$). Se encontró diferencia significativa entre el conteo de leucocitos en SP, la presencia de esplenomegalia y la ausencia de adenopatías mediastinales, según fenotipo leucémico y la presencia de CD45 en los blastos ($p=0.02$, $p=0.04$ y $p=0.03$, respectivamente). No se encontraron diferencias significativas entre la ausencia de manifestaciones hemorrágicas e infiltración leucémica del SNC, según fenotipo leucémico y la presencia de CD45 en los blastos ($p=0.26$ y $p=0.73$, respectivamente).

La tabla 3 presenta la respuesta al tratamiento y el estado actual de los pacientes con LLA, según el fenotipo leucémico y la ausencia en los blastos del antígeno CD45.

Tabla 3. Respuesta al tratamiento y estado actual de los niños con leucemia linfóide aguda, según el fenotipo leucémico y la ausencia en los blastos del antígeno CD45

Variables	LLA-Fenotipo B CD45 – n (%)	LLA-Fenotipo T CD45 – n (%)	Total n (%)	p
Respuesta a la prednisona en SP día 8	n=39	n=5	n=44	
Buena	35 (89.7)	1 (20)	36 (81.8)	0,001*
Mala	4 (10.3)	4 (80)	8 (18.2)	
MO día 15	n=38	n=5	n=43	
M1	24 (63.1)	0 (0)	24 (55.8)	0.007*
M2	12 (31.6)	3 (60)	15 (34.9)	
M3	2 (5.3)	2 (40)	4 (9.3)	
MO día 33	n=38	n=5	n=43	
M1	35 (92.1)	3 (60)	38 (88.4)	0.09
M2	1 (2.6)	1 (20)	2 (4.6)	
M3	2 (5.3)	1(20)	3 (7)	
Estado actual	n=39	n=5	n=44	
Vivo	31 (79.5)	4 (80)	35 (79.5)	0,57
Muerto	8 (20.5)	1 (20)	9 (20.5)	

LLA: leucemia linfóide aguda, n: número de pacientes, SP: sangre periférica, MO: médula ósea.

* Se consideró significativo, todo valor de $p < 0.05$ para el estadígrafo asociado a la prueba.

La mayoría (89,7 %) de los pacientes con fenotipo B CD45- presentaron buena respuesta a la prednisona en SP el día ocho, mientras que 80 % de aquellos con fenotipo T tuvieron una mala respuesta. Se encontró diferencia significativa entre la respuesta a la prednisona en SP, el día ocho de iniciado el tratamiento, el fenotipo leucémico y la ausencia de CD45 en los blastos ($p=0.001$).

La respuesta al tratamiento antileucémico en la MO el día 15, reveló que 63,1 % de los pacientes con fenotipo B CD45- presentaron una MO en remisión completa (M1). Se encontró diferencia significativa entre la respuesta antileucémica en la MO el día 15, el fenotipo leucémico y la ausencia en los blastos del CD45 ($p=0.007$).

La mayoría de los enfermos (88,4 %) presentaron una MO en M1 el día 33 de tratamiento antileucémico. No se encontraron diferencias significativas entre la respuesta en MO el día 33 y el estado actual del paciente, según el fenotipo leucémico y la ausencia de CD45 en los blastos ($p=0.09$ y $p=0.57$, respectivamente).

La respuesta al tratamiento y el estado actual de los pacientes con LLA, según el fenotipo leucémico y la expresión en los blastos del antígeno CD45 se presenta en la tabla 4.

Tabla 4. Respuesta al tratamiento y estado actual de los niños con leucemia linfocítica aguda, según el fenotipo leucémico y la expresión en los blastos del antígeno CD45

Variables	LLA-Fenotipo B CD45 + n (%)	LLA-Fenotipo T CD45 + n (%)	Total n (%)	p
Respuesta a la prednisona en SP día 8	n=87	n=29	n=116	
Buena	71 (81.6)	16 (55.2)	87(75)	0.009*
Mala	16 (18.4)	13 (44.8)	29(25)	
MO día 15	n=87	n=29	n=116	
M1	33 (37.9)	5 (17.2)	38(32.8)	0.07
M2	40 (46)	20 (69)	60(51.7)	
M3	14 (16.1)	4 (13.8)	18(15.5)	
MO día 33	n=83	n=27	n=110	
M1	69 (83.1)	19 (70.4)	88 (80)	0.02*
M2	4 (4.8)	6 (22.2)	10 (9.1)	
M3	10 (12.1)	2 (7.4)	12 (10.9)	
Estado actual	n=87	n=29	n=116	
Vivo	72 (82.8)	23 (79.3)	95 (81.9)	0.89
Muerto	15 (17.2)	6 (20.7)	21(18.1)	

LLA: leucemia linfocítica aguda, n: número de pacientes, SP: sangre periférica, MO: médula ósea.

* Se consideró significativo, todo valor de $p < 0,05$ para el estadígrafo asociado a la prueba.

La mayoría (75 %) de pacientes estudiados presentaron una buena respuesta en SP a la prednisona, el día ocho de tratamiento. La mayor parte (51,7 %) presentó una MO en M2, el día 15 de tratamiento antileucémico y el 80 % tuvo una MO en M1, el día 33 de tratamiento. El 81.9 % de los pacientes estaban vivos al finalizar esta investigación. Se encontraron diferencias significativas entre la respuesta a la prednisona en SP el día ocho y la respuesta en MO el día 33, según fenotipo leucémico y la presencia en los blastos del antígeno CD45 ($p=0.009$ y $p=0.02$, respectivamente). No se encontraron diferencias significativas entre la respuesta en MO el día 15 y el estado actual de los enfermos, según fenotipo leucémico y la presencia en los blastos del antígeno CD45 ($p=0.07$ y $p=0.89$, respectivamente).

La SG de los pacientes con LLA CD45+ a los 60 meses fue de 80 % mientras que de aquellos con LLA CD45- fue de 78 %. No se encontró diferencia significativa entre la SG de los enfermos y la expresión o ausencia de CD45 en los blastos, sin tener en cuenta el fenotipo leucémico ($p=0.40$) (Fig. 1 A).

La SG de los enfermos con LLA-T CD45- fue de 80 % y con LLA-B CD45- de 77 %. Se encontró diferencia significativa entre la SG de los enfermos, según el fenotipo leucémico y la ausencia del antígeno CD45 en los blastos ($p=0.017$) (Fig. 1 B)

La SG de los enfermos con LLA-B CD45+ fue de 81 % y con LLA-T CD45+ de 79 %. No se encontró diferencia significativa entre la entre la SG de los enfermos, según el fenotipo leucémico y la presencia del antígeno CD45 en los blastos ($p=0.30$) (Fig. 1 C).

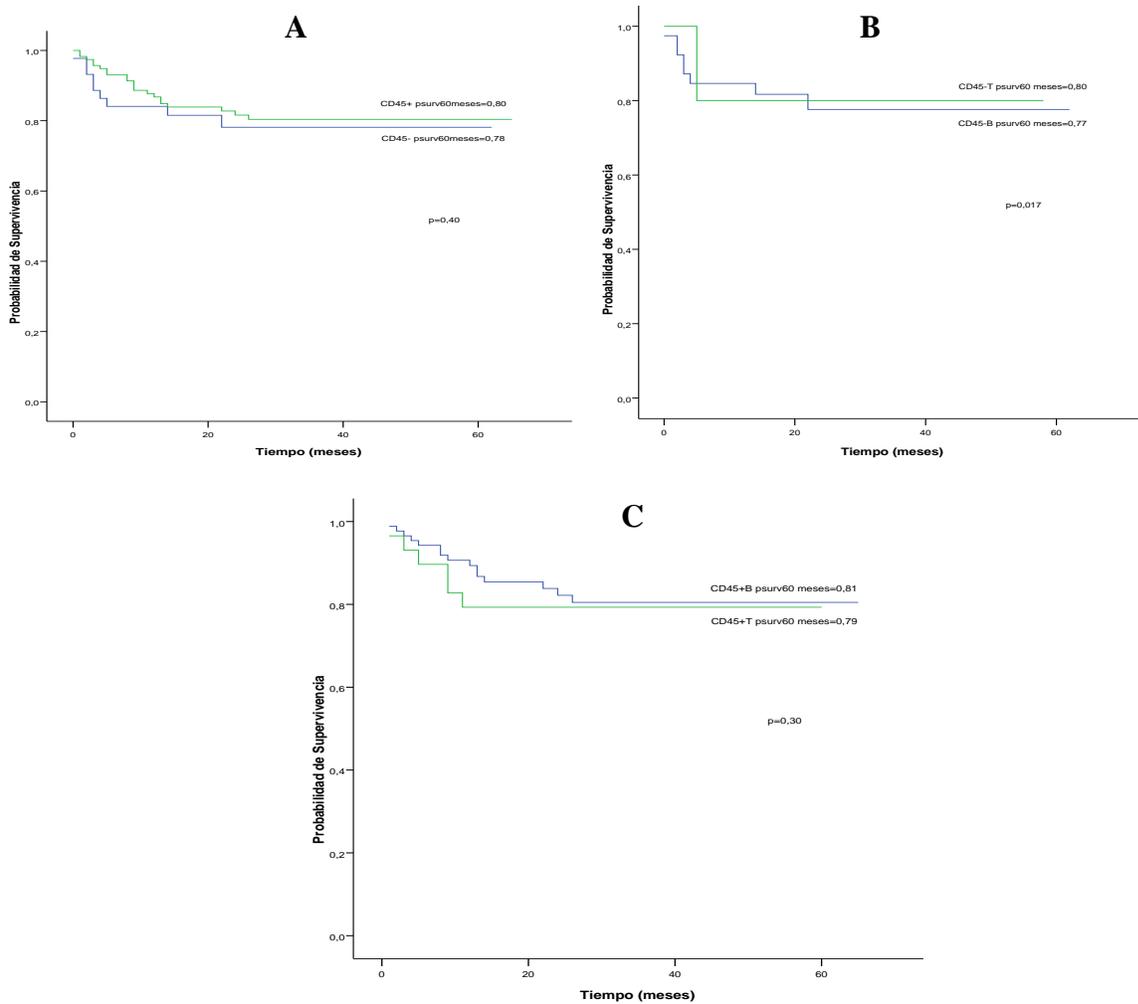


Fig. 1- Supervivencia global de los niños con leucemia linfocítica aguda según la expresión o ausencia de CD45 (A); según fenotipo leucémico y ausencia de CD45 (B); según fenotipo leucémico y expresión de CD45 (C).

DISCUSIÓN

Los resultados de la distribución de los pacientes según la edad, el sexo, el fenotipo leucémico y la presencia o ausencia del antígeno CD45 en los blastos, fueron similares a los que muestran otros autores. ⁽¹²⁻¹⁵⁾

La distribución de las variedades inmunológicas en la LLA, fue similar a la observada en poblaciones, como: Inglaterra, EUA, Italia, Alemania, Taiwán, Australia, blancos de Sudáfrica, así como en niños mexicanos y caucásicos chilenos. ⁽¹⁵⁻¹⁹⁾

En ambos fenotipos de la LLA, predominó el conteo de leucocitos por debajo de $20 \times 10^9/L$ al inicio de la enfermedad, independientemente de la expresión o ausencia de CD45 en los blastos leucémicos. Sin embargo, 40 % de los enfermos con LLA-T CD45- y 37.9 % con LLA-T CD45+, presentaron leucocitos por encima de $50 \times 10^9/L$; resultados similares a los de *Hirase et al.* ⁽²⁰⁾

En la LLA de fenotipo B CD45- prevaleció la ausencia de esplenomegalia, mientras que en la LLA de fenotipo T CD45- , la presencia de esta vísceromegalia; resultados equivalentes a los expuestos por otros investigadores. ⁽²⁰⁻²³⁾

La expresión clínica de los pacientes con LLA refleja la infiltración de la MO y la extensión extramedular de la enfermedad. La LLA-T es un cáncer agresivo, causa entre 10 y 15 % del total de las LLA en el niño y alrededor de 25 % en el adulto. ⁽²²⁾

En enfermos con LLA de fenotipo T la hiperleucocitosis se asocia con alteraciones metabólicas agudas, secundarias al síndrome de lisis tumoral y provoca además, un aumento en la viscosidad de la SP, que favorece la leucostasis. ⁽²²⁾

La ausencia en los blastos del antígeno CD45 en pacientes con LLA-T parece influir en la no reducción del número de blastos en SP, al día ocho con prednisona y en la baja respuesta al tratamiento antileucémico en la MO, el día 15. Estos resultados pudieran explicarse por el hecho de que el antígeno CD45 realiza una importante función en la diferenciación y maduración de los linfocitos T en el timo, así como en la respuesta proliferativa tras su activación en órganos

linfoides periféricos. ⁽²³⁻²⁵⁾ Determinadas anormalidades citogenéticas y moleculares, entre las que se encuentran t(5;14)(q35;q32)(TLX3-BCL11B), t(10;11)(p12;q14)(PICALM-MLLT10), fusión y amplificación de NUP214 ABL1 están relacionadas también, con la pobre respuesta al tratamiento en enfermos con LLA de fenotipo T. ⁽¹⁶⁾

Cario et al, encontraron asociación entre la alta expresión de CD45 en los blastos de enfermos con LLA y una pobre respuesta a la prednisona en SP el día ocho de tratamiento (p=0.002 para la LLA-B y p=0,01 para la LLA-T). De igual forma, estos autores hallaron además, una relación positiva entre CD45 altamente expresado en las células leucémicas y altos niveles de enfermedad residual mínima (p< 0.0001 para el fenotipo B y p=0.02 para el fenotipo T). ^(25, 26)

Gredelj-Šimec et al, no encontraron asociación entre la positividad del antígeno CD45 en los blastos con la SG de los enfermos el estudiar longitudinalmente la expresión del antígeno CD45 en los blastos leucémicos en 28 niños con LLA, durante un periodo de cinco años. ⁽²⁷⁾

La LLA de fenotipo T constituye una variedad más agresiva de la enfermedad. Por tal motivo, en este grupo de pacientes se potencializa el tratamiento de la profilaxis del SNC y en la etapa de consolidación, se utilizan dosis mayores de dexametasona+asparaginasa, cada 15 días, por cuatro dosis. ^(6, 12) CD45- se asocia a un bajo índice de proliferación leucémica *in vitro* y con una alta resistencia al tratamiento antileucémico *in vivo*. ⁽²⁶⁾ Este tratamiento diferenciado pudiera haber influido en la mayor SG encontrada en los enfermos con LLA-T CD45-.

Los resultados de esta investigación sugieren que la expresión o ausencia del antígeno de CD45 en los blastos tiene relación con la respuesta al tratamiento y la SG de pacientes pediátricos con LLA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ortolani C. CD45 Antigen. In: Ortolani C, editor. Flow Cytometry of Hematological Malignancies. London: Wiley-Blackwell;2011. p. 70-4.
2. Saunders AE, Johnson P. Modulation of immune cell signaling by the leukocyte common tyrosine phosphatase, CD45. Cell Signal 2010;22(3):339-48.

3. [Shivtiel S](#), [Lapid K](#), [Kalchenko V](#), [Avigdor A](#), [Goichberg P](#), [Kalinkovich A](#), et al. CD45 regulates homing and engraftment of immature normal and leukemic human cells in transplanted immunodeficient mice. *Exp Hematol* 2011;39(12):1161-70.
4. Saunder AE, Shim YA, Johnson P. Innate Immune Cell CD45 Regulates Lymphopenia-Induced T Cells Proliferation. *J Immunol* 2014;193(6):2831-42.
5. Gerardo CJ, Rodríguez C, Sastre D, Heller V, Fernández E. Utilización estratégica de CD45 en la identificación de células blásticas por citometría de flujo. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2006;40(2):173-80.
6. González A, Menéndez A, Machín S, Svarch E, Campo M, Fernández R, et al. Resultados del tratamiento de la leucemia linfocítica aguda del niño en Cuba. *Rev Cubana Hematol, Inmunol y Hemoter* . 2013. [citado 2017 Jul 1];30(1):[aprox.0p.].
Disponible: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/138>
7. Béné MC, Le Bris Y, Robillard N, Wuillème S, Fouassier M, Eveillard M. Flow cytometry in hematological nonmalignant disorders. *Int Jnl Lab Hem* 2016;38: 5-19.
8. Béné MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. *Leukemia* 1995;9(10):1783-6.
9. Kier KL. Biostatistical applications in epidemiology. *Pharmacother*. 2011;31(1):9-22.
10. Kaplan EL. Non parametric estimation for incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.
11. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA* 2013;310(20):2191-4.
12. Machín S, González A, Querol N, Escalona Y, García M, Fernández R, et al. Caracterización y respuesta al tratamiento de las leucemias en niños cubanos (2006-2015). *Rev Cubana Hematol, Inmunol y Hemoter*, 2017[citado 2018 Dic 1];36 (Supl). Disponible en: www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/download/706/555
13. Juliusson G, Hough R. Leukemia. *Prog Tumor Res*. 2016;43:87-100. DOI: 10.1159/000447076
14. Rajkumar NN, Vijay RH. Immunological Subtypes of Acute Lymphoblastic Leukemia-Beyond Morphology: Experience from Kidwai State Cancer Institute, Bengaluru, India. *J Assoc Phys India*. 2017;65(7):14-7.

15. Rytting ME, Jabbour EJ, Jorgensen JL, Ravandi F, Franklin AR, Kadia TM, et al. Final results of a single institution experience with a pediatric-based regimen, the augmented Berlin-Frankfurt-Munster, in adolescents and adults with acute lymphoblastic leukemia and comparison to the hyper-CVAD regimen. *Am J Hematol.* 2016;91:819-23.
16. Malkin D, Nichols KE, Zelle K, Schiffman JD. Predisposition to pediatric and hematologic cancers: a moving target. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2014:e44-55.
17. Lustosa de Sousa DW, de Almeida FV, Cavalcanti FH, de Oliveira MV. Acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: prognostic factors and analysis of survival. *Res Bras Hematol Hemoter.* 2015;37(4):223-9.
18. Katz AJ, Chia V, Schoonen W, Kelsh M. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. *Cancer Causes Control* 2015;26(11):1627-42.
19. Cabrera ME, Labra SG, Ugarte SU, Matutes E, Greaves MF. Inmunofenotipo, características clínicas y laboratorio de la leucemia linfoblástica aguda en Chile. Estudio de 500 niños y 131 adultos. *Rev Med Chile.* 1996;124(3):293-9.
20. Hirase S, Hasegawa D, Takahashi H, Moriwaki K, Saito A, Kozaki A, et al. Absolute lymphocyte count at the end of induction therapy is a prognostic factor in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol.* 2015;102(5):594-601.
21. Amaru R, Torres G, Limachi M, Peñaloza R, Miguez H, Vargas ML, et al. Epidemiología de las leucemias en Bolivia: Evaluación de 933 casos. *Cuad Hosp Clín.* 2008;53(2):9-15.
22. Gim S, Ho J, Eun S, Ki B, Tak Y. Childhood acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis at presentation. *Blood Res.* 2014;49(1):29-35.
23. Marsán V, Macías C, Díaz G, Morales Y, Lam RM, Machín S, et al. Expresión del antígeno CD45 en la leucemia linfocítica aguda pediátrica. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* [revista en Internet]. 2017 [citado 2017 Jul11];33(2):[aprox.0p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/513>
24. Shvitiel S, Lapid K, Kalchenko V, Avigdor A, Goichberg P, Kalinkovich A, et al. CD45 regulates homing and engraftment of immature normal and leukemic human cells in transplanted immunodeficient mice. *Exp Hematol.* 2011;39(12):1161-70.
25. Saunders AE, Johnson P. Modulation of immune cell signaling by the leukocyte common tyrosine phosphatase, CD45. *Cell Signal.* 2010;22(3):339-48.

26. Saunder AE, Shim YA, Johnson P. Innate Immune Cell CD45 Regulates Lymphopenia-Induced T Cells Proliferation. *J Immunol.* 2014;193(6):2831-42.
27. Brahim M, Saidi D, Touhami H, Bekadja MA. The use of CD45/SSC Dot Plots in the Classification of acute leukemias. *J Hematol Thromb Dis.* 2014;2(2):e107.
28. Cario G, Rhein P, Mitlohner R, Zimmermann M, Bandapalli O, Romey R. High CD45 surface expression determines relapse risk in children with precursor B-cell and T-cell acute lymphoblastic leukemia treated to the ALL-BFM 2000 protocol. *Haematologica.* 2014;99(1):103-10.
29. Gredelj-Simec N, Jelić-Puskarić B, Ostojić A, Siftar Z, Fiala D, Kardum-Skelin I, et al. Diagnostic and prognostic significance of CD45 antigen expression in hematology malignancies with main focus on acute leukemia. *Acta Med Croatica.* 2011;65(1):45-52

Conflicto de intereses

No se declara ningún conflicto

Contribución de autoría

Todos los autores participaron en la discusión de los resultados y han leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.