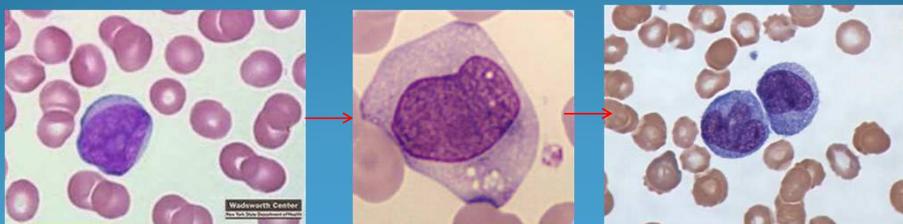


# PERFIL INMUNOFENOTÍPICO DE LOS MONOCITOS EN LMMC/LAMM

M<sup>a</sup> Teresa Orero Castello (Servicio de Hematología del CHGU de Valencia)



MONOBLASTO

PROMONOCITO

MONOCITOS

## DISTINCIÓN ENTRE POBLACIÓN BLÁSTICA Y MONOCITOS ANORMALES

**LMMC-2 (OMS 2017):**  
5-19 % blastos en SP  
y/o  
10-19% blastos en MO  
y/o  
Blastos con bastones

**LMA** ≥ 20% blastos en SP y/o MO.

**Monoblasto:**  
CD34+ y/o CD117+ / HLA-DR+++

**Promonocito:**  
CD34- / CD117- / CD64+++ / HLA-DR+++

**Monocitos:**  
CD14+++ / CD35+++ / IREM2+

↑  
**Morfología cuidadosa**  
+  
**Citoquímica**  
(esterasas no específicas)

↑  
**Citometría de flujo**

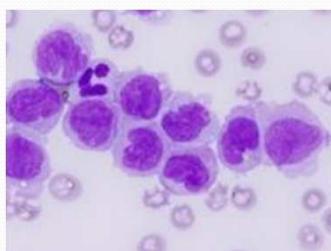
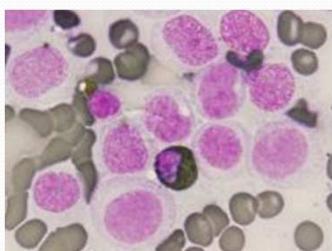
## LEUCEMIAS AGUDAS DE LÍNEA MONOCÍTICA (LAMM)

### Diagnóstico de LA de línea monocítica:

- ≥ 80% serie monocítica (monoblastos + promonocitos + monocitos)
- +
- ≥ 20% blastos en SP y/o MO (incluyendo promonocitos)

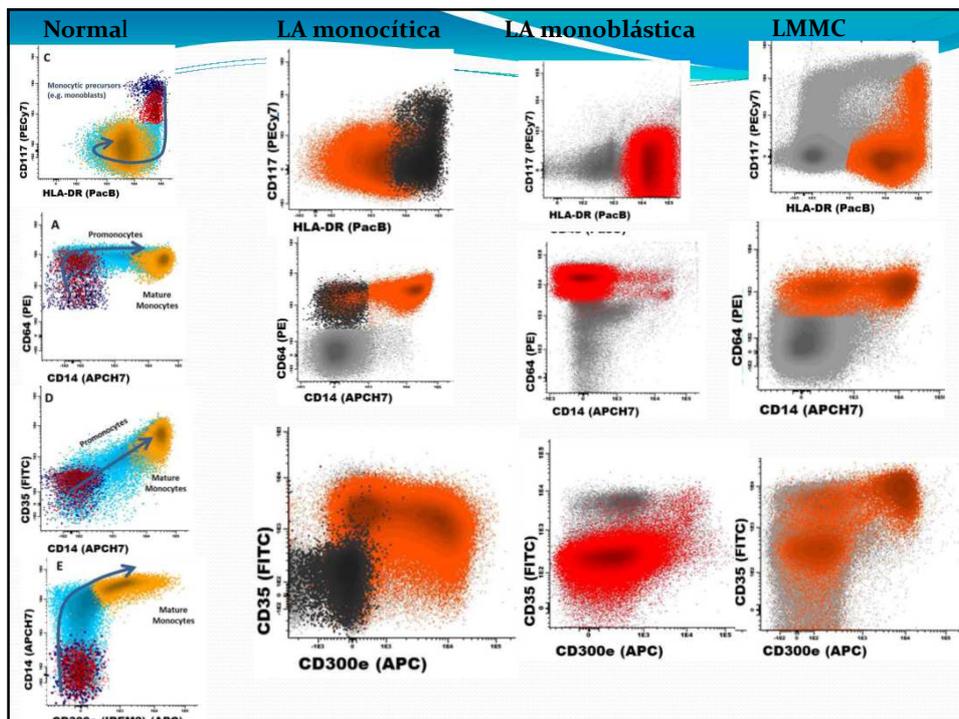
### Clasificación de las LA de línea monocítica:

- LAM monoblástica: ≥ 80% de la serie monocítica son monoblastos
- LAM monocítica: < 80% de la serie monocítica son monoblastos



## FENOTIPO EN LAM

Tube	PacB	PacO	FITC	PE	PerCPCy5.5	PECy7	APC	APCH7	Aim
1	HLADR	CD45	CD16	CD13	CD34	CD117	CD11b	CD10	Diagnosis and classification, neutrophilic maturation, PNH
2	HLADR	CD45	CD35	CD64	CD34	CD117	CD300e (IREM2)	CD14	Diagnosis and classification, monocytic maturation, PNH
3	HLADR	CD45	CD36	CD105	CD34	CD117	CD33	CD71	Diagnosis and classification, erythroid maturation
4	HLADR	CD45	NuTdT	CD56	CD34	CD117	CD7	CD19	Aberrant expression of lymphoid markers, abnormal B lymphoid maturation
5	HLADR	CD45	CD15	NG2	CD34	CD117	CD22	CD38	Aberrant marker expression, stem cells
6	HLADR	CD45	CD42a and CD61	CD203c	CD34	CD117	CD123	CD4	Diagnosis and classification of AML megakaryocytic, basophilic, and plasmacytoid dendritic cell lineages
7	HLADR	CD45	CD41	CD25	CD34	CD117	CD42b	CD9	Characterization of megakaryoblastic leukemia and systemic mastocytosis



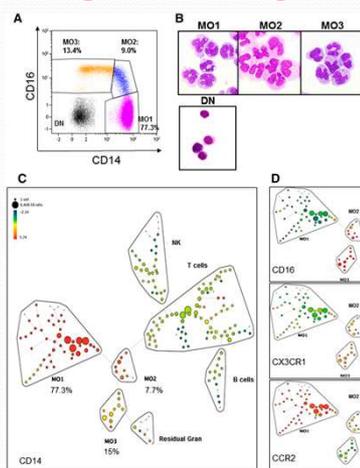
## DISTINCIÓN ENTRE MONOCITOS REACTIVOS Y ANORMALES

COMITÉ DE LA UNIÓN INTERNACIONAL DE SOCIEDADES INMUNOLÓGICAS

- Subtipo clásico MO1 (85%): CD14+/CD16-
- Subtipo intermedio MO2: CD14+/CD16+
- Subtipo no clásico MO3: CD14<sup>low</sup>/CD16+

COMBINACIÓN CCR2 (CD192)/ CX3CR1

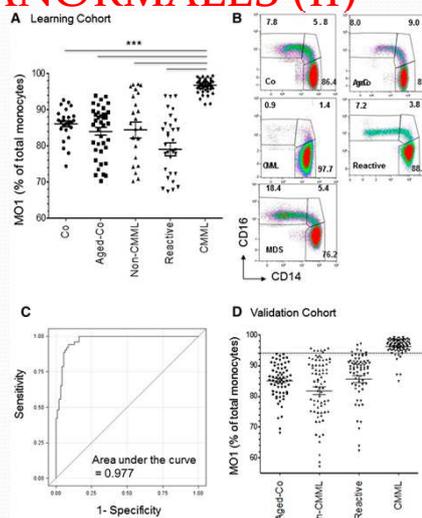
- Subtipo CCR2+ /CX3CR1 -
- Subtipo CCR2+ / CX3CR1+
- Subtipo CCR2 low / CX3CR1 +



CD14+ / CD16 -	↑ CCR2	↓ CX3CR1
Monocitos CD16+	↓ CCR2	↑ CX3CR1

## DISTINCIÓN ENTRE MONOCITOS REACTIVOS Y ANORMALES (II)

- Subtipo monocitos clásicos (CD14+/CD16-) > 94% es muy sugestivo de LMMC.
  - Sensibilidad 92%
  - Especificidad 95%
- Subtipo de monocitos CCR2+/CX3CR1- incrementado en pacientes con LMMC.
- Disminución del % de los otros dos subtipos.
- La acumulación de monocitos clásicos demuestra un patrón de expresión génica diferente.



\* Characteristic repartition of monocyte subsets as a diagnostic signature of chronic myelomonocytic leukemia. **Selimoglu-Buet D, Wagner-Ballon O, Saada V, et al. Blood, 4 June 2015-Volume 125, Number 23.**

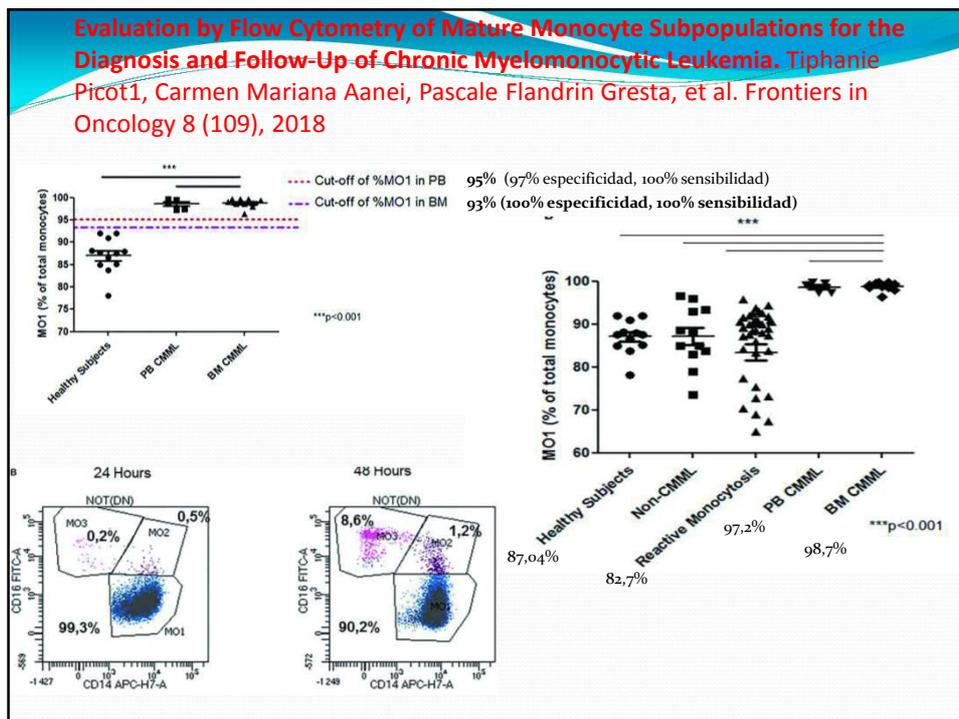
## DISTINCIÓN ENTRE MONOCITOS REACTIVOS Y ANORMALES (III)

**SUBTIPO CLÁSICO DE MONOCITOS: CD14+ / CD16-**

	LMMC	Monocitosis en otras neoplasias hematológicas	Monocitosis reactiva
N=	53	24	33
Media (%)	*96.6	84.4	79.1
SD (%)	1.7	10.62	10.5
95% CI (%)	92.9-99.1	70.2-96.9	67.4-93.7

Rango de solapamiento: 92.9-96.9%

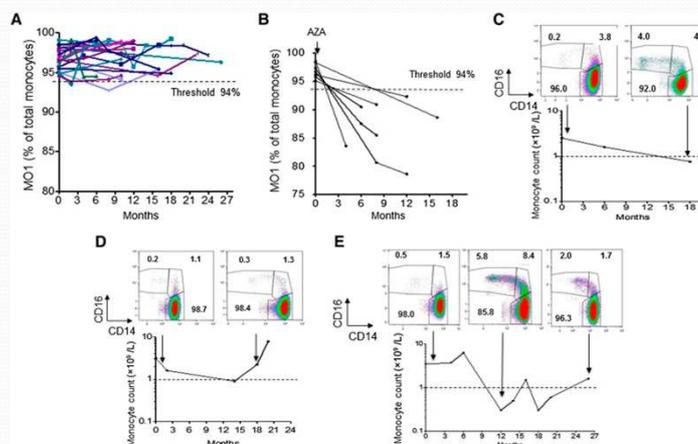
**Evaluation by Flow Cytometry of Mature Monocyte Subpopulations for the Diagnosis and Follow-Up of Chronic Myelomonocytic Leukemia.** Tiphanie Picot1, Carmen Mariana Aanei, Pascale Flandrin Gresta, et al. *Frontiers in Oncology* 8 (109), 2018

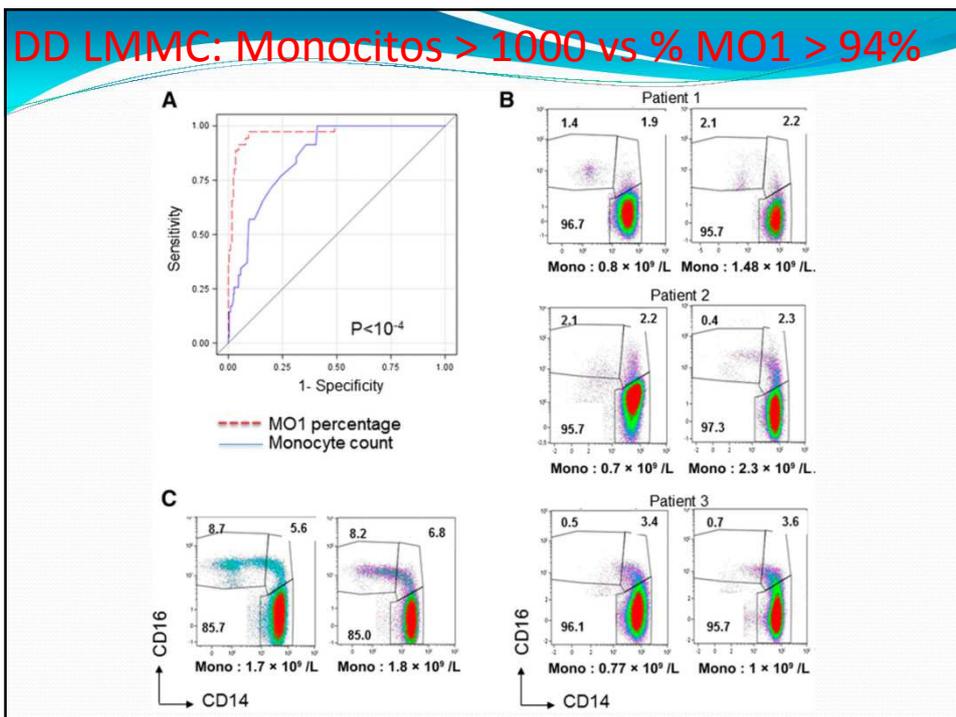


**MARCADOR DE RESPUESTA AL TTO CON HIPOMETILANTES**

% subtipo monocitos clásicos:

- Se normaliza en pacientes que responden a agentes hipometilantes.
- Permanece invariable en pacientes no respondedores.
- Reaparece en pacientes que recaen después de una respuesta inicial.





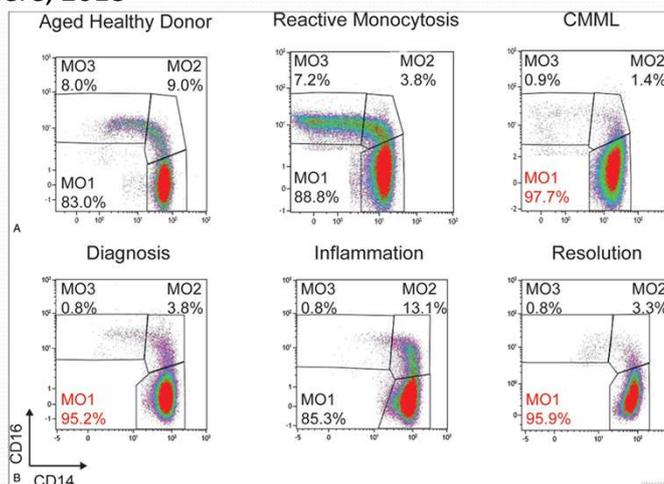
## CONCLUSIONES

### Utilidad de la citometría de flujo en la línea monocítica

- Diagnóstico de las leucemias agudas de línea monocítica.
- DD entre LAMM y LMMC.
- DD entre monocitosis reactiva y monocitosis asociada a NMP vs LMMC (>94% de monocitos clásicos CD14+/CD16-)
- Biomarcador de respuesta al tto con hipometilantes.

## Diagnosis and Treatment of Chronic Myelomonocytic Leukemias in Adults. Recommendations From the European Hematology Association and the European LeukemiaNet. HemaSphere, 2018

**PANEL RECOMMENDATION.** Analysis of peripheral blood monocyte subser distribution by a multiparameter flow cytometry assay to distinguish CMML from reactive monocytosis is recommended.



## BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Introduction to the Diagnosis and Classification of Monocytic-Lineage Leukemias by Flow Cytometry.** Sergio Matarraz, Julia Almeida, Juan Flores-Montero, et al. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry* 92B:218-227 (2017).
- 2.-Characteristic repartition of monocyte subsets as a diagnostic signature of chronic myelomonocytic leukemia.** Dorothée Selimoglu-Buet, Orianne Wagner-Ballon, Veronique Saada, et al on behalf of the Groupe Francophone des Myélodysplasies. *Blood* 125 (23): 3618-3626 (2015)
- 3.-Evaluation by Flow Cytometry of Mature Monocyte Subpopulations for the Diagnosis and Follow-Up of Chronic Myelomonocytic Leukemia.** Tiphonie Picoti, Carmen Mariana Aanei, Pascale Flandrin Gresta, et al. *Frontiers in Oncology* 8 (109), 2018
- 4.-Diagnosis and Treatment of Chronic Myelomonocytic Leukemias in Adults.** Recommendations From the European Hematology Association and the European LeukemiaNet. Raphael Itzykson, Pierre Fenaux, David Bowen, et al. *HemaSphere*, 2018
- 5.-How I investigate chronic myelomonocytic leukemia.** Valentina Fabiola Ilenia Sangiorgio, Daniel A.Arber, Attilio Orazi. *Int J Lab Hematol.* 2019;00:1-8.
- 6.-Chronic Myelomonocytic Leukemia: 2020 Update on Diagnosis, Risk Stratification and Management.** Mrinal M. Patnaik, MD; Ayalew Tefferi, MD. Division of Hematology, Department of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN. Accepted Article.