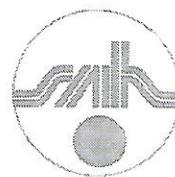


Resúmenes Comunicaciones Orales



HEMATOLOGIA, Vol. 10 Nº 2: 65-67
Mayo-Agosto, 2006

DELECIÓN BIALÉLICA DE 13q14: UN NUEVO FACTOR PRONÓSTICO EN LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (LLC)?

Chena C¹, Sanchez-Ávalos J², Arrossagaray G¹, Bezares R³, Turdó K⁴, Bistmas A⁵, Slavutsky I¹.

Academia Nacional de Medicina¹, Inst. Fleming, Hosp. Alvarez², Hosp. Aeronáutico⁴, Hosp. R Mejía⁵, Buenos Aires, Argentina.

El análisis por FISH (fluorescence in situ hybridization) en LLC ha mostrado anomalías cromosómicas en más del 80% de los casos, siendo la alteración más frecuente la delección monoalélica de 13q14 (13q14x1), asociada a buen pronóstico. La pérdida bialélica de 13q14 (13q14x2) es un evento escasamente evaluado. En este trabajo se analizan las características clínicas de 8 pacientes con 13q14x2, de un total de 95 casos (8,4%) con LLC (4 varones, edad media 65,3 años; rango 47-77 años). Se realizó cultivo de sangre periférica con estimulación mitogénica. Se efectuó FISH empleando sondas: centromérica del cromosoma 12 y locus específica de: D13S319 (13q14), ATM y TP53. De los 8 casos, 5 presentaron además 13q14x1 y 3 mostraron otras anomalías: +12, i(17)(q10) y cariotipo complejo. Estadios I-II: 4 casos, III-IV: 4 casos. Tres pacientes mostraron esta alteración dentro del primer año de la enfermedad. Siete pacientes (87,5%) presentaron enfermedad progresiva con un tiempo de sobrevida libre de tratamiento (SLT) de 40 meses mostrando un tiempo de duplicación linfocitaria (LDT) <12 meses al momento del estudio. Tratamiento: 6/8; 2: clorambucilo (CLB), 1: CLB/Fludarabina (F) + ciclofosfamida (CF), 1: CLB/F/F+CF/Campath/Metil Prednisona (MP)+Rituximab (R), 1: CLB/F/F+CF+R; 1: CLB/F/MP+CF+F. Fallecidos: 5 (62,5%). Estos datos muestran un comportamiento clínico diferente al observado en nuestros pacientes con 13q14x1 (20), que presentan una SLT de 156 meses, con un 42% de casos con LDT <12 m. Nuestro análisis muestra que 13q14x2 constituye una subpoblación originada por evolución clonal, cuya presencia conferiría mayor capacidad proliferativa, aumentando la agresividad de la patología, sugiriendo a esta alteración como un posible marcador de progresión de la enfermedad.

ANÁLISIS DE SOBREVIDA EN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC) SEGÚN EXPRESIÓN DE ZAP-70 Y CD 38

Jarchum G, Rodríguez C, Arévalo M, Lavarda M, Rizzi M, Minoldo D, Balseiro M, Basquiera A, Dubersarsky C, Risser R, Laplagne A, Bisio L, De León A, Rojo S, Cobos A, Gallo M, Heller V.

Grupo GELP. Córdoba

Introducción: se ha reportado el valor pronóstico de ZAP-70 y de CD 38 en LLC. La expresión combinada de ambos marcadores tiene aún significado poco claro. **Objetivo:** determinar sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida global (SG) en pacientes con LLC según expresión de ZAP-70, CD 38 y la combinación de ambos. **Material y Métodos:** se determinó ZAP-70 y CD 38 por citometría de flujo, valores de corte para positividad $\geq 20\%$ y $\geq 30\%$, respectivamente. Se evaluó valor pronóstico de cada uno como variables in-

dependientes (análisis de regresión de Cox). Se dividió a la población en 4 grupos: **A)** ZAP-70(-)/CD38(-) (dobles negativos); **B)** ZAP-70(+)/CD38(+) (dobles positivos); **C)** discordantes 1 (ZAP+/CD 38-); **D)** discordantes 2 (ZAP-/CD 38+). Se determinó SLP para cada grupo mediante método de Kaplan Meier; para comparación entre grupos se usó log-rank test. **Resultados:** se estudiaron 55 pacientes: 29 varones, 26 mujeres; edad media: 64 años; estadio Rai: 0/I: 80%; II, III y IV: 20%. Seguimiento medio: 37 meses. La mediana de SLP para los pacientes ZAP-70(+) fue de 16.5 meses vs los ZAP-70(-): 121 meses. (HR: 4,6; p=0,0007). La mediana de SG fue de 6.8 años para los ZAP-70(+); para los negativos aún no fue alcanzada (HR: 7.49; p=0.07). La SLP mediana para los CD 38(+) vs los CD 38(-) fue de 17 meses y 101 meses, respectivamente. En el análisis multivariado, ZAP-70 demostró ser variable independiente para SLP comparada con CD 38 (HR: 4.46; p=0.004). Análisis según subgrupos:

Subgrupo	n	SLP(m)	Log-rank test (SLP)	
A) Dobles (-)	33	121	HR	p
B) Dobles(+)	8	17	A vs B	4.92 0.0046
C) ZAP+/CD38-	10	11	A vs C	4.78 0.0041
D) ZAP-/CD38+	4	53	B vs C	0.87 0.81
			C vs D	1.15 0.9

Conclusiones: 1) ZAP-70 mostró ser variable pronóstica independiente para SLP, no así CD 38. 2) El grupo de dobles positivos tuvo menor SLP que los dobles negativos, pero no diferencia con los ZAP-70+/CD 38-.

LINFOMAS PRIMARIOS DE CAVIDAD ORAL (LPCO). CARACTERÍSTICAS DE UNA POBLACIÓN DE 29 PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGIA MARIA CURIE

Dragosky M, Annetta I, Alcaraz S, Devoto L, Luchetta P, Marquez M, Vijnovich Baron A, Acosta G, Alcoba E, Frascino N, Giacco C, Gallo K.

Servicios de Hematología, Estomatología y Anatomía Patológica del Hospital Maria Curie. Buenos Aires, Argentina

Objetivo: Los (LPCO) son poco frecuentes y deben diferenciarse de las manifestaciones orales de LNH sistémicos. La población HIV+ presenta alta incidencia. Alcohol y tabaco son factores de riesgo. Se ha evaluado la aplicación del IPI. **Población:** 29 pacientes edades: 21 a 70 años, media: 47,3 años. Predominio de sexo masculino: 69%. **Histología:** LNH B de alto grado: 19, B de bajo grado: 4, alto grado T: 3 y plasmoblástico: 3. **Localización:** en maxilar superior 12, maxilar inferior 9, lengua 3, paladar 2, maxilar inferior y piso de boca 2, piso de boca 1. Sin predominio derecho o izquierdo. 9 pacientes (31%) HIV+. La prevalencia en inmunocompetentes fue marcadamente inferior: 20 casos en 662 LNH: 3,02%, y 9 casos en 32 LNH HIV+: 28,12%. Los estudios de estadificación no demostraron enfermedad a distancia, el 28% presentó adenopatías locoregionales y/o compromiso óseo local. Motivos de consulta más

frecuentes: tumoración indolora en encías, movilidad o pérdida de piezas dentarias, trastornos deglutorios, edema facial. El IPI fue de 0 en 17 pacientes, 1 en 10 y 2 en 2. Los pacientes recibieron tratamiento quimioterápico (CVP, CHOP), con buena respuesta inicial, pero rápida recaída en los HIV+. **Conclusiones:** En nuestra serie hemos observado coincidencia con los hallazgos de otras presentaciones: predominio en edad mediana y sexo masculino, histologías B, y falta de compromiso a distancia. La poca especificidad de los síntomas iniciales suele conducir a una demora diagnóstica hasta su derivación a un centro especializado. El IPI no resultó un elemento útil para evaluación pronóstica. La presentación de un LNH en cavidad oral puede conducir a un diagnóstico de infección por HIV hasta entonces desconocida.

INMUNOSUPRESION Y COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN PACIENTES CON LINFOMAS DE BAJO GRADO, LLC Y LEUCEMIA DE CELULAS VELLOSA TRATADOS CON ANALOGOS DE PURINA

Ciccioili M, Cabrejo M, Pintos N, Chiappe G, Pose J, Fernández Grecco H.

Sanatorio Dr. Julio Méndez, Clínica Ciudad. Ciudad A. de Buenos Aires

El uso de análogos de purina como fludarabina y 2 cloroadenosina en los síndromes linfoproliferativos de bajo grado ha resultado en importantes beneficios clínicos, aunque con frecuencia se asocian con complicaciones infecciosas. Se evaluaron en forma retrospectiva 41 pacientes (14 mujeres, 27 varones) mediana de edad de 60,5 años, atendidos entre enero de 2001 y marzo 2006 por linfomas indolentes, en 19 de los cuales la histología era folicular, 13 tenían leucemia linfocítica crónica, 6 leucemia de células vellosas, 2 macroglobulinemia de Waldenström y 1 paciente con linfoma marginal esplénico, que recibieron fludarabina (n:33) o 2-cloroadenosina (n:8) como tratamiento de primera línea o en recaída. Se analizaron variables tales como el número de tratamientos, grado de neutropenia, respuesta al tratamiento y profilaxis antibiótica. 26 (63,4%) pacientes tuvieron neutropenia leve a moderada y 8 (19,5%) severa. El promedio de CD4 fue de 765/mm³ pretratamiento y de 285/mm³ postratamiento. 16 pacientes (39%) presentaron complicaciones infecciosas en su mayoría respiratorias. De estos 16 pacientes 8 (50%) habían recibido tratamiento quimioterápico previo a los análogos, 10 (62,5%) alcanzaron sólo remisión parcial o nula y 11 (68,7%) tuvieron neutropenia. El intervalo promedio entre diagnóstico y el tratamiento con análogos fue significativamente mayor en el grupo de pacientes infectados (46 meses) que en el de no infectados (19 meses).

HIPERMETILACIÓN DE GENES SUPRESORES DE TUMOR EN MIELOMA MÚLTIPLE (MM) Y LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (LLC).

Chena C¹, Stanganelli C¹, De Brasi C¹, Barreyro P¹, Arrossagaray G¹, Fantl D², Corrado C¹, Slavutsky I¹

¹Academia Nacional de Medicina y ²Hosp. Italiano, Buenos Aires, Argentina.

La metilación del ADN es un mecanismo epigenético importante en la regulación de la expresión génica, pudiendo determinar el silenciamiento de genes supresores de tumor (GST). En este trabajo evaluamos el patrón de metilación de los GST: p15^{INK4b}, p16^{INK4a}, p14^{ARF}, SOCS-1, p27^{KIP1}, RASSF1A y TP73 en 28 pacientes con MM (12 varones; edad media 67 años), 20 con LLC (11 varones; edad media 66 años) y 3 con Gamopatía Monoclonal de Significado Incierto (MGUS) (todas mujeres; edad media 74 años). Se efectuó extracción de ADN con fenol-cloroformo. Se utilizó la técnica de MSP (Methylation-Specific PCR) que se basa en la capacidad del bisulfito de convertir las citosinas en uracilo, pero sin modificar las 5'-metilcitosinas. Ninguna de las secuencias blanco estaban metiladas en muestras normales. El 82% de los MM y el 60% de las LLC tenían al menos un gen metilado. En MM, la frecuencia de metilación de los genes p15^{INK4b}, p16^{INK4a}, p14^{ARF}, SOCS-1, RASSF1A y TP73 fue de 18%, 14%, 21%, 61%, 4% y 36%, respectivamente. El 32% de los casos mostraba un sólo gen afectado, correspondiendo el 78% a SOCS-1, otro 32% presentaba 2 genes metilados, mientras que el 18% tenía más de dos genes metilados. En LLC, el porcentaje de metilación de los genes p15^{INK4b}, p16^{INK4a} y TP73 fue de 15%, 5% y 70%, respectivamente; p14^{ARF} y RASSF1A no se encontraron metilados. El 10% de las LLC tenían 2 genes metilados. En MGUS, se observó metilación en p14^{ARF} y SOCS-1 en un único caso. En ningún paciente se detectó metilación de p27^{KIP1}. Nuestros datos

muestran diferencias en el patrón de metilación de MM y LLC. Asimismo, sugieren que la metilación de GST sería un evento frecuente en estas entidades, que podría ser de importancia en la patogénesis de las mismas.

LINFOMAS NO HODGKIN, EXPERIENCIA DE UTMO HIGA ROSSI

Canepa C, Saba S, Orlando S, Klein G, Balladares G, Pérez M, Duymovich N, Balaguer G.

Servicio de Hematología-UTMO, HIGA Prof. Dr. Rodolfo Rossi, La Plata

Objetivo: Evaluar población de pacientes (ptes) sometidos a Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (TCPH), con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin (LNH). **Material y método:** Análisis descriptivo retrospectivo de 56 ptes consecutivos sometidos a TCPH entre Jun/1994 y Dic/2005, 49 de alto grado (87,5%) y 7 de bajo grado (12,5%). Edad media de 39,9 años (rango, 16-64); relación M/F = 1.65. Estado de enfermedad en el momento de TCPH: RC1 (14), RC2 (13), RC3 (3), RP (24), PE (2). Fuente de CPH autólogas en 55 ptes [de sangre periférica 76%, y mas medula ósea 24%] y CPH alogénicas en 1 pte. Acondicionamientos: BEAM 36 ptes, BACT 18 ptes, ICE 2 ptes. En el 58% de los casos el esquema previo de quimioterapia fue CHOP. **Resultados:** Sobrevida Global (SG) 45%, LNH-B (n=40) 67%, LNH-T (n=9) 39% (p=0.028) con un seguimiento mediano de 60 meses. SG según estadio de la enfermedad en el momento de TCPH: RC1 (n= 14) 67%, RC2 (n=13) 76%, RC3/RP/PE (n=29) 37%. La mortalidad relacionada con el TCPH fue 4% al día +30 y 7% al día +100. Causas de óbito: progresión de enfermedad 19 casos, sepsis 4, infección 2, neoplasia secundaria 1. **Conclusiones:** El estudio retrospectivo de la población parece demostrar que pacientes con LNH deberán ser sometidos a quimioterapia en altas dosis y rescate con TCPH en RC1 o RC2, mientras que en el caso de RP deberán agotarse los recursos quimioterápicos previos y luego analizar todos los factores presentes para decidir sobre la indicación del procedimiento.

ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA POST TRANSPLANTE (ELPT) PEDIÁTRICA

M. Makiya, E. Dibar, D. Altuna, J. San Román, A. Morandi, H. García, J. Ferraris, D. D'Agostino.

Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA)

Materiales y Métodos: Desde 1977, se realizaron en el HIBA 473 trasplantes pediátricos: 250 renales, 198 hepáticos y 25 cardíacos. En esta población se registraron 16 ELPT (3%), el tiempo medio desde el trasplante fue de 8 años (3 meses (m) a 12 años). **Resultados:** La evolución de acuerdo a la histología y la localización fue: **a)** 3 pacientes (ptes.) con hiperplasia plasmocítica (HP): dos ganglionares están en remisión completa (CR) luego de la exéresis (ex.), uno parotídeo se encuentra en RC disminuyendo la inmunosupresión (Isp.) **b)** 5 ptes. con proliferación polimórfica (PP): dos ganglionares y uno del riñón transplantado están en RC luego de la ex., 2 ptes. con localización ganglionar y pulmón, recibieron tratamiento (tto) Anti CD20, uno se encuentra en RC, otro logró una remisión parcial, reapareciendo a los dos m. una gran adenopatía con histología de enfermedad de Hodgkin (EH), recibió quimioterapia (Qt) y se encuentra en RC a los 35 m. de seguimiento. **c)** 2 ptes. con histología de linfoma de Burkitt con adenopatías generalizadas, recibieron Anti CD20 y Qt. Uno, está en RC, el otro luego de 18 m. de RC, retomó la Isp. apareciendo un nódulo con histología de EH, recibió Qt y radioterapia (Rt), encontrándose en RC con un seguimiento de 53 m. sin Isp. **d)** 4 ptes. tuvieron linfoma B (LB) no Burkitt: uno, en iris, recibió Rt. y se encuentra en RC a los 44 m. de seguimiento, otros 3 ptes.: uno con localización ganglionar y hepática, otro abdominal y con histología anaplásica y otro óseo y SNC con histología inmunoblástica tuvieron rápida progresión. **e)** 1 pte. tuvo un linfoma T (LT) leucemizado sin respuesta al tto. La sobrevida global es de 68.75 % (11 de 16 ptes.) con un seguimiento medio de 21 m. **Conclusión:** El aumento de la incidencia de la ELPT está relacionado con la mayor sobrevida de los ptes. transplantados. El pronóstico es mejor en las histologías HP y PP que en los LB y LT. El control local quirúrgico o Rt. puede ser suficiente en las ELPT con histología favorable pero en los linfomas monomórficos es necesario el tto con Qt. El tto. con Anti CD20 puede resultar de utilidad.