

### EL MICROAMBIENTE AUMENTA LA EXPRESION DEL INDUCTOR DE METALOPROTEINASAS DE LA MATRIZ (EMMPRIN/CD147) EN LEUCEMIA LINFATICA CRÓNICA.

SP I

Rodríguez CM 1,2; Gilardoni M2; Gaich, P1; Sastre D1; Heller V1; Donadio AC2.  
1Servicio de Oncohematología. Hospital Nacional de Clínicas. UNC- Córdoba. 2 Departamento de Bioquímica Clínica. Facultad de Ciencias Químicas. UNC- Córdoba

Introducción. El microambiente tumoral juega un rol importante en la brevedad y progresión de los tumores. La migración e invasión de las células tumorales requiere de la proteólisis de la membrana basal y la matriz extracelular, por enzimas como las metaloproteinasas (MMPs). Estas MMPs son generadas por las propias células tumorales y por células del microambiente. Su inducción está mediada por una glicoproteína, CD147, que se expresa principalmente en células tumorales y estimula la producción de MMPs en células estromales, como fibroblastos (Fb). Objetivo. Estudiar la expresión de CD147 en Linfocitos B de individuos normales (LiBn) y neoplásicos de pacientes con LLC (LiB-LLC), su regulación a través del contacto con Fb y la correlación con la fracción CD19CD5<sup>alto</sup> y CD19CD5<sup>bajo</sup> circulantes. Materiales y Métodos. Se utilizó sangre periférica de 30 individuos normales (50-72 años) y 26 pacientes con LLC (47-78 años), E0-I(40%), EII-IV(60%). La expresión de CD147 se analizó por Citometría de Flujo (CF) utilizando el programa *Infinity*, en LiBn y en LiB-LLC CD38 (+ y -). Los cambios en la expresión de CD147 fueron evaluados en LiB-LLC CD19CD5<sup>alto</sup>/CD19CD5<sup>bajo</sup> cultivados en presencia -cocultivos- y ausencia de Fb normales a 24, 48 y 72 hs, por CF. Resultados. Las LLC se separaron en tres grupos: de baja, mediana y alta intensidad de fluorescencia (MIF) de CD147, la que fue significativamente diferente entre ellos ( $p < 0,05$ ; Kruskal-Wallis test). El grupo alto CD147 (78,8±7,7) presentó diferencia significativa con LiBn (40,9±10,4;  $p < 0,001$ ). Los LiB-LLC CD5<sup>alto</sup> se asociaron a una expresión de CD147 significativamente mayor a la observada en la población CD5<sup>bajo</sup> ( $p < 0,05$ ; Welch t Test). En los cocultivos de LiB-LLC con Fb, se observó un incremento de CD147 en los LiB-LLC, que alcanzó su máxima expresión a las 72 hs ( $p = 0,058$ ;  $n = 4$ ). El contacto con Fb indujo el desdoblamiento de las poblaciones CD19CD5 en 3 de los 4 pacientes. Conclusión. La mayor expresión de CD147 está asociada a la fracción CD19CD5<sup>alto</sup> en LLC. La interacción del LiB-LLC con el estroma aumenta la expresión de CD147, lo que favorecería la invasión y activación en los centros de proliferación.

### LA PRESENCIA DEL ALELO -308 A DEL TNF $\alpha$ SE ASOCIA CON ANEMIA Y PLAQUETOPENIA EN PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

SP II

Belli C1, Bestach Y1, Flores G2, Sieza Y3, Gelemour M3, Negri Aranguren P4, Watman N5, Bengiö R1, Larripa I1.

1 Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires; 2 HIGA "Dr C Durand" Buenos Aires; 3 HIGA "San Martín", La Plata, 4 Instituto de Hematología y Hemoterapia, Paraná; 5 HIGA "Ramos Mejía", Buenos Aires. República Argentina. [cbelli@hematologia.anm.edu.ar](mailto:cbelli@hematologia.anm.edu.ar)

Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de alteraciones hematológicas caracterizadas, en parte, por la presencia de citopenias periféricas. El factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) es una citocina proinflamatoria con un rol preponderante en la patofisiología de los SMD: niveles circulantes en plasma incrementados y una mayor expresión en células de médula ósea asociada con aumento en la tasa de apoptosis. El bloqueo del TNF $\alpha$ , utilizando anticuerpos monoclonales o receptores solubles, estimula la formación de colonias hematopoyéticas *in vitro* y mejora las citopenias periféricas *in vivo*. Objetivo: Analizar la presencia del polimorfismo de nucleótido simple (SNP) -308G/A del TNF $\alpha$  en pacientes con SMD *de novo* debido a que la presencia del alelo A se asocia con su mayor producción.

Se estudiaron 101 pacientes (48 AR, 11 AS, 26 AREB, 2 AREBt y 14 LMMC), con una mediana de edad: 66 (14-86) años, relación de sexos M/F=1,2 (55/46), mediana de sobrevida: 42,3 (1-170) meses. El SNP se analizó mediante amplificación por PCR y digestión con la enzima NcoI. Las frecuencias genotípicas halladas fueron: 0,74 G/G y 0,26 A/A+A/G en los pacientes vs 0,86 y 0,14 en los controles ( $n=92$ ), respectivamente ( $p=0,0499$ , odd ratio: 2,107). Los pacientes que portaban el alelo A presentaron un menor nivel de hemoglobina ( $8,5 \pm 0,5$  vs  $9,9 \pm 0,2$  g/dL,  $p=0,0206$ ), menor recuento de plaquetas ( $114100 \pm 21180$  vs  $156900 \pm 12980$  / $\mu$ L,  $p=0,0381$ ) y menor edad ( $55,0 \pm 3,6$  vs  $65,0 \pm 1,6$  años,  $p=0,0122$ ) al diagnóstico. Además, se observó que estos pacientes presentaron un riesgo 4 veces aumentado de requerir transfusiones (76% vs 46%,  $p=0,0105$ , odd ratio 3,78). No se observaron diferencias estadísticas con otros parámetros clínicos analizados. Estos resultados fueron similares a los observados al excluir los pacientes con LMMC.

El genotipo constitutivo asociado con alta expresión se encuentra 2 veces aumentado en los pacientes con SMD. La presencia del alelo -308 A del TNF $\alpha$  explicaría características clínicas observadas en este subgrupo de pacientes: anemia, trombocitopenia y menor edad al diagnóstico. Estos pacientes se verían favorecidos, potencialmente, con terapias que boqueen el TNF $\alpha$ .

### TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS (TCPH) DE DONANTE NO RELACIONADO (DNE) EN 61 PACIENTES. PERÍODO 2004 - 2010

SP III

Fernández Escobar N., Jaimovich G., Requejo A., Brioschi S., Puente D., Bonini N., Saa G., Trentadue J., Drelichman G., Real J., Milovic V., Feldman L.  
Unidad de trasplante de médula ósea, Fundación Favaloro, CEHT

Objetivo: Reportar los resultados del TCPH de Dne. Métodos: Entre 05/2004 y 01/2011 se realizaron 61 TCPH de Dne, 31 en pacientes (Pac) adultos y 30 en pediátricos. Edad media 19,6 años (1-54). Diagnóstico: Leucemias agudas(LA) 65%, síndromes mielodisplásicos: 11,4%, LMC: 11,4%, síndromes de fallo medular congénito: 6,5% e inmunodeficiencias: 4,9%. El 51% de los Pac con LA estaban en RC (2<sup>a</sup>. RC 30% y 3<sup>a</sup> RC 15%). El 71,5% de los Pac con LMC ingresaron en fase crónica. Los donantes fueron seleccionados según compatibilidad HLA, tolerando hasta 2 diferencias del sistema: 8/10 médula ósea (MO) o sangre periférica (SP) y 4/6 cordón umbilical (CU). Fuente de CPH: MO 36%; SP: 36% y CU: 28%. El 61% de los Pac recibieron irradiación en el acondicionamiento y el 39% busulfán IV. Se administró globulina anti timocito a todos los Pac. El 47,5% recibió tacrolimus y metotrexate como profilaxis de la enfermedad injerto vs. huésped (GVH). La media de engraftment para neutrófilos y plaquetas fue de 19,9 días (MO: 20,5, SP: 16,5 y CU: 22,7) y de 23,5 días (MO: 21, SP: 18,7 y CU: 34,6) respectivamente. La incidencia de GVH aguda grado 1, 2, 3 y 4 fue de 16,4, 23, 6,5 y 1,6%, respectivamente. El 52,4% de los Pac tuvo reactivación del citomegalovirus y requirió tratamiento preventivo. El 48% de los Pac están vivos con una media de seguimiento de 15,3 meses. Mortalidad relacionada al trasplante (MRT): 37% (temprana 21% y tardía 16%). El síndrome de distrés respiratorio (SDR) y la sepsis fueron las causas más comunes de MRT temprana y la GVH de la MRT tardía. El 14,2% de los Pac tuvieron progresión de su enfermedad de base post trasplante. De estos 9 Pac, 6 habían ingresado en recaída al TCPH. Se destaca que un 5% de los Pac vivos pertenece al grupo que ingreso en recaída leucémica. Conclusiones: El 48% de los Pac se hallan vivos con un performance status muy bueno. La tasa de GVH es comparable a la del TCPH con donante familiar. La implementación de criterios de selección de receptor y donante apropiados y la implementación de técnicas diagnósticas y terapias administradas por equipos altamente entrenados brindan resultados comparables a los de grupos cooperativos internacionales.

### PATRÓN DE RECAÍDA DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA) PEDIÁTRICA CON PROTOCOLOS TIPO BFM, 25 AÑOS DE EXPERIENCIA DEL GRUPO ARGENTINO DE TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA (GATLA).

SP IV

M.Makiya(1), A.Fynn(2), C.Riccheri(3), L.Aversa(4), D.Baar(5), C.Murray(6), G.Arbezu(7), M.Gomel(8), G.Elena(9), E.Dibar(1) y miembros del GATLA

1 Hospital Italiano de Buenos Aires, 2 Hospital Sor María Ludovica. La Plata, 3 Hospital Nacional A. Posadas, 4 Hospital de Niños R. Gutiérrez, 5 Hospital Irurospe. Santa Fe, 6 Hospital Materno Infantil. Mar del Plata, 7 Hospital de Niños, Mendoza, 8 Hospital de Niños, Chaco, 9 Hospital de Niños, P. Elizalde.

Introducción: El GATLA sigue protocolos tipo BFM desde hace más de 30 años en LLA pediátrica. La SG y la SLE ha ido en aumento, siendo la recaída la principal causa de fracaso. Objetivo: analizar el patrón de recaída de estos ptes. Pacientes y métodos: 4997 niños con LLA entre 1982 y 2010 fueron tratados con 5 protocolos sucesivos

Resultados: El estudio '84 (piloto'82), tuvo inducción (prot. I), mantenimiento (Mt) intermedio, reinducción (prot. II) y Mt con pulsos: reclutó 915 ptes, remisión completa (RC): 89,9%; recayendo 50,8%: 75% medulares (RMe) 16% combinadas (RCo) y 20% aisladas (RAI) El estudio'87 estratificó en riesgo estándar (RE) y riesgo alto (RA), incorporándose metotrexate (MTX) a 1g/m<sup>2</sup> (fase M); el RE recibió prot. I, fase M y Mt con pulsos, el RA agregó prot. II, radioterapia (Rt) y randomizó el Mt con pulsos vs. secuencial. Reclutó 703 ptes, RC: 92,1% recayendo 40,3%:52% RMe, 10% RCo y37% RAI.

El estudio'90, estratificó en 3 grupos: RE, riesgo intermedio (RI) y RA; el RE administró un prot. II acortado (prot. III), el RE y RI aumentó MTX a 2 g/m<sup>2</sup> y el AR implementó 9 bloques de poliquimioterapia mas Rt, los 3 riesgos continuaron Mt con 2 drogas (clásico); ingresaron 993 ptes, RC: 93,9%, el 39,6%, recayendo: 53,9%: RMe, 8,2% RCo y 37,8% RAI, es llamativo el porcentaje de recaídas en el RA

El estudio'96, estratificó como el anterior; el RE disminuyó dosis de antraciclínicos, el RI randomizó: MTX a 2g/m<sup>2</sup> vs.MTX/citarabina y Mt. clásico vs. Mt. con pulsos; el RA empleó 6 bloques, seguidos por un prot. II; ingresaron 975 ptes, RC: 92,8%, el 32,2% recayó: 66,8% RMe, 15,1% RCo y 18% RAI, la disminución de antraciclínicos no aumentó las recaídas, las randomizaciones no mostraron diferencias en ninguna rama, el RA mostró disminución de las recaídas con el agregado del protocolo II.

El estudio'02, estratificó en 3 grupos, el RE y RI administró 5 g/m<sup>2</sup> MTX a las LLA-T y randomizó a prot.II vs. 2 prot.III en el RE y 3 prot.III en el RI; el RA empleó 3 bloques, seguidos por una randomización: 3 bloques vs. prot.II y prot.III. Ingresaron 1520 ptes, RC: 97%, el 14% recayó: 64% RMe, 13% RCo y 22% RAI.

Conclusión: Se observó: disminución de las recaídas en los sucesivos estudios, siendo importante la estratificación, el prot.II, la disminución de la toxicidad en el RE y el tratamiento en grupos cooperativos.

**(SP V) TROMBOCITOPENIA Y LDH COMO FACTORES PRONÓSTICOS EN LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS. (SMD)**

**SP V**

Dres N. Pintos\*, M Cabrejo\*\*, Imoberdorf C\*\*\*, Aguilera E\*\*\*\*, Zimmerman \*\*\*\*\*  
\* Sanatorio de la Trinidad Mitre, \*\* Sanatorio Municipal Dr J. Méndez, \*\*\* Hospital Infantil Municipal, \*\*\*\*Sanatorio Allende Córdoba, \*\*\*\*\* Hospital Italiano de Buenos Aires. Grupo de Estudio de SMD de la SAH

Introducción: Los SMD son un grupo de trastornos hematológicos caracterizados por citopenias periféricas y riesgo de evolución a leucemia mieloide aguda. Determinar el pronóstico de los pacientes es esencial para diseñar el mejor tratamiento. Varios factores clínicos y bioquímicos han sido descriptos a lo largo de los años con significado pronóstico, la trombocitopenia es un factor pronóstico independiente y las complicaciones hemorrágicas una de las principales causas de muerte en pacientes de alto riesgo. La láctica deshidrogenasa sérica (LDH) elevada es otra variable pronóstica.

Objetivos: Evaluar trombocitopenia y LDH como factores pronósticos de evolución a LMA y sobrevida global en pacientes con SMD Primarios.

Material y método: Se analizaron retrospectivamente los datos de 309 pacientes, reportados al Registro de SMD del RAEH, desde enero 2007 a mayo 2011.

Los pacientes fueron estratificados en tres grupos de acuerdo al recuento de plaquetas (pl): pacientes con < de 50.000 pl/mm<sup>3</sup>, pacientes con 50.000-100.000 pl/mm<sup>3</sup> y más de 100.000 pl/mm<sup>3</sup>. Se determinó la sobrevida global y sobrevida libre de leucemia en los diferentes grupos. Otra variable analizada fue el nivel elevado de LDH al diagnóstico. Para la sobrevida global (SO) y sobrevida libre de progresión a leucemia aguda (SLL) se utilizó las curvas de Kaplan y Meier. Resultados: de los 309 pacientes del registro, 268 pacientes tienen SMD primarios (81,45%), la mediana de edad fue de 71 años rango (20-90años), 156 pacientes (58,2%) de sexo masculino y 112 (41,79%) de sexo femenino. Del total (261) de pacientes (ptes) evaluables con recuento de plq., 56 ptes (21,4%) tenían < de 50.000 plq/mm<sup>3</sup>, 45 ptes (17,4%) entre 50-100.000 plq/mm<sup>3</sup> y 160 ptes (61,3%) con > 100.000 plq/mm<sup>3</sup>, con una sobrevida global de 13,2, 21 meses y no alcanzada, siendo estadísticamente significativa en los tres grupos (p: 0,001). El 25% de los ptes con < de 50.000 plq/mm<sup>3</sup>, evolucionaron a leucemia aguda (LA) a los 12 meses y los ptes con 50-100.000 plq/mm<sup>3</sup> a los 24 meses (p: 0,001). El nivel de LDH estuvo por encima del valor normal en 96 ptes (36%) pacientes, con una SO de 15 meses vs no alcanzada con LDH normal (p: 0,0001) El 25% de los pacientes con LDH elevada evolucionaron a LA a los 11 meses (p: 0,001).

Conclusión: en nuestra población la trombocitopenia y la LDH fueron variables pronósticas para sobrevida global y evolución a leucemia, siendo estadísticamente significativa.

**ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS ESTRUCTURALES NUEVAS EN LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (LLC). SU VALOR PRONÓSTICO.**

**SP VI**

Travella A1, Bezares R2, Rodríguez A3, Slavutsky I1.  
1Depto Genética, 3Servicio de Hemato-Oncología, Academia Nacional de Medicina, 2Servicio de Hematología, Hospital Gral. De Agudos Dr. T. Álvarez, Buenos Aires, Argentina

La LLC se caracteriza por presentar un curso clínico altamente variable con un amplio rango de sobrevida. El análisis citogenético permite la detección de anomalías estructurales (AE) específicas que pasan desapercibidas con la técnica de FISH (fluorescence in situ hybridization) y que podrían definir subgrupos con diferente evolución clínica. En este trabajo se evalúa la presencia de AE nuevas (AEN) en LLC, tendiente a establecer los cromosomas más involucrados, su frecuencia e impacto clínico. Se realizó cultivo de sangre periférica con estimulación mitogénica y análisis cromosómico por técnica de bandedo G, complementado con FISH con sondas específicas de LLC y de pintado cromosómico, y análisis de expresión de los genes *LPLy ADAM29* por PCR en tiempo real. Se analizaron 34 pacientes con AE clonales (15 varones; edad mediana: 61,5 años; rango: 39-82 años; estadios clínicos Rai: 0: 17%, I-II: 50%, III-IV: 33%). Dieciocho casos (53%) presentaron AE no descriptas en la literatura: 21 translocaciones, 6 deleciones, 1 isocromosoma, 1 duplicación y 1 cromosoma pseudo dicéntrico. El cromosoma 8 fue el más implicado en AEN, con 7 translocaciones, seguido de los cromosomas 12 (6) y 13 (3). Si bien no se obtuvieron diferencias significativas, se observó una mayor expresión de *LPL* (2490±2400) y menor de *ADAM29* (37±17,7) en el grupo de pacientes con AE respecto de aquellos sin alteraciones (12,7±4,8 y 70,04±30,7). La comparación de datos clínicos entre los pacientes con AEN respecto de aquellos con buen pronóstico (cariotipo normal y del13q14 sola por FISH) mostró diferencias significativas en el recuento de blancos (68x10<sup>9</sup>/L y 30x10<sup>9</sup>/L, respectivamente) (p=0,019), plaquetas (234x10<sup>9</sup>/L y 166x10<sup>9</sup>/L) (p<0,001) y LDH (407,4U/L y 349,2U/L) (p=0,029). La sobrevida libre de tratamiento (SLT) fue significativamente menor en los casos con AE (29 meses) respecto del grupo de pacientes de buen pronóstico (69 meses) (p=0,036). La correlación con parámetros clínicos, la disminución en la SLT y los perfiles de expresión génica observados confirman el pronóstico adverso de las AE en pacientes con LLC reforzando la importancia del análisis citogenético en los mismos.

**LA SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA, SU EXTENSIÓN NACIONAL A TRAVÉS DE ACUERDOS CON LAS UNIVERSIDADES NACIONALES**

**P 000**

Emilio Lanari Zubiaur, Moira Lluésma Goñalons, Jorge Milone

El 24 de Mayo del corriente año se firmó en la sede de la Facultad de Medicina de la UNNE (Universidad Nacional del Nordeste) un acuerdo de trabajo entre el presidente de la Sociedad Argentina de Hematología Dr. Jorge Milone y el Decano de la Facultad de Medicina de la UNNE Dr. Profesor Samuel Bluvstein. Este acuerdo tiene una ratificación por el Consejo Superior de la UNNE.

En él se expresa la voluntad de los firmantes de valorizar las tareas interdisciplinarias, realizar acciones coordinadas, para un máximo aprovechamiento de los recursos humanos y materiales para alcanzar la solución de problemas específicos, estrechar vínculos, relaciones sociales, profesionales y educativas de todas las materias en especial de Hematología.

Deberán ponerse en práctica programas de cooperación institucional destinado a promover y realizar acciones conjuntas en materias de investigación, experimentación, docencia y extensión en temas de interés común.

Quizás lo más importante es lo expresado en el punto tres que establece la posibilidad de firmar nuevos acuerdos bilaterales en áreas específicas. Nos referimos, a realizar, en conjunto, tareas en el área de certificación y recertificación de especialista universitario, como así también la intervención directa de la Sociedad de Hematología en supervisión académica de las residencias de la especialidad que se realizan en la región de influencia de la UNNE.-

Conclusión: la firma de convenios bilaterales fortalece y amplía las posibilidades de accionar de las Instituciones. La CONEAU estimula y exige la firma de acuerdos institucionales para la aprobación de las carreras de Postgrado. La SAH y la Facultad de Medicina de la UNNE han dado un paso muy significativo en el crecimiento institucional en post de una mejor formación en Hematología. Este ejemplo debe ser imitado por otras instituciones de formación médica.