

Análisis del valor de la vitamina D como factor pronóstico en Leucemia Linfática crónica. Posible implicancia terapéutica.

Bezares R.F.^(*), Ledesma I.L.^(*), Solessi .M.^(*), Frigeri .E.^(#), Diaz A.E.^(*), Pantano J.L.^(*), Cambiazzo S.^(*), Giordano M.^(*), Gamberale R.^(*), Servidio M.^(#), Iparragirre M.J.^(#), Calcagno M.L.^(o) y Fideleff H.L.^(#)

E-mail raybezares@gmail.com

^(*) Sección Hematología Hospital General de Agudos Dr T Alvarez.
^(#) Unidad Endocrinología Hospital General de Agudos Dr T Alvarez.
^(*) Sección Inmunología Oncológica Academia nacional de Medicina
^(o) Cátedra de Matemáticas Facultad de Farmacia y Bioquímica UBA.

Fecha de recepción: 15/05/2012
Fecha de aprobación: 02/06/2012

HEMATOLOGIA, Vol. 16 N° 2: 79-85
Mayo-Agosto, 2012



ARTÍCULO ORIGINAL

RESUMEN

La Leucemia linfática crónica es el tipo más frecuente de leucemia del adulto en Occidente y se caracteriza por una gran variabilidad de presentación y respuesta al tratamiento. Recientemente han sido publicados varios trabajos que sugieren que la vitamina D tiene un rol en la patogénesis, la progresión e incluso la respuesta al tratamiento del cáncer. Con el objetivo de analizar los valores de vitamina D en una cohorte de pacientes y su implicancia en el tiempo a requerimiento terapéutico fueron analizadas muestras de 57 pacientes. En esta cohorte se compararon los valores de vitamina D con los factores pronósticos disponibles por la mayoría de los centros en nuestro medio (LDH, β 2-microglobulina, ZAP-70, CD38) y el estadio Binet al diagnóstico. Se demostró una relación entre valores deficientes de Vitamina D y aumento de LDH y β 2-microglobulina ($p=0.022$ y $p=0.08$) así como también con un menor tiempo libre de tratamiento. El cociente de riesgo (HR = 2,606) nos permitió inferir que los pacientes con esta deficiencia tendrían 2.6 veces mayor probabilidad de iniciar tratamiento. Hasta el momento el valor de vitamina D parece ser el único factor pronóstico modificable, por lo que este hallazgo podría cambiar la historia natural de la enfermedad.

Palabras clave: LLC, Factores pronósticos, Vitamina D.

ABSTRACT

Chronic lymphocytic leukemia is the most common type of adult leukemia in the West and is characterized by great variability of presentation and response to treatment. Recently several papers have been published suggesting that vitamin D plays a role in the pathogenesis, progression and even the response to cancer treatment. In order to analyze the values of vitamin D in a cohort

of CLL patients and its implications in time to request treatment we analyzed samples of 57 patients. In this cohort values of vitamin D were compared with prognostic factors available for most of the centers in our area (LDH, β 2-microglobulin, ZAP-70, CD38) and Binet stage at diagnosis. A relationship between Vitamin D deficient values and increased LDH and β 2-microglobulin ($p = 0.022$ and $p = 0.08$) as well as a shorter time of treatment was demonstrated. The hazard ratio (HR = 2.606) allowed us to infer that patients with this deficiency are 2.6 times more likely to initiate treatment. So far the value of vitamin D seems to be the only modifiable prognostic factor, so this finding could change the natural history of the disease.

Keywords: CLL, Prognostic factors, D vitamin

INTRODUCCIÓN

Existen considerable cantidad de estudios preclínicos y epidemiológicos que sugieren que la vitamina D (VD) tiene un rol en la patogénesis, progresión e incluso tratamiento del cáncer. Diversos estudios soportan la hipótesis que individuos con bajos niveles séricos de VD presentan aumento del riesgo de contraer cáncer. Giovanucci y col, reportaron que entre 40.000 individuos en el "Health professionals Study" el hallazgo de niveles de 25(OH) colecalciferol superiores a 62.5 ng/mL se asoció a una reducción superior al 50% del riesgo de contraer cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de páncreas y leucemias agudas¹. Desafortunadamente existen pocos datos en

la literatura que indiquen que la suplementación con VD reduzca el riesgo de padecer cáncer.

La leucemia linfática crónica (LLC) es el tipo de leucemia más frecuente en el mundo occidental con una incidencia de 4/100.000 habitantes por año, representando el 30% de las leucemias del adulto. Es la consecuencia de la acumulación de linfocitos B monoclonales maduros, en sangre, médula ósea y órganos linfoides, resultante de una disminución de la apoptosis, como así también de un aumento en su proliferación. La relación hombre/mujer es de 2:1. Clásicamente se presentaba en la séptima década de la vida, con una edad media entre los 65 y 70 años. Sin embargo, dado que actualmente se diagnostica en forma temprana, previa sospecha por una linfocitosis en un estudio de rutina, el perfil etario ha cambiado: se presenta con mayor frecuencia (30%) en individuos menores de 65 años y un 20% de los pacientes diagnosticados tienen menos de 55 años.

La estadificación de Rai de 1975⁴, adaptada en 1987 y la de Binet en 1981⁵ siguen manteniendo su vigencia como factores pronósticos de inicio de tratamiento y supervivencia. Estos sistemas de estadificación se basan en hallazgos clínicos y de laboratorio sencillos y no requieren de estudios por imágenes; sin embargo no predicen la evolución de la enfermedad ya que no son capaces de diferenciar qué pacientes, aún en estadios iniciales (A de Binet 0 y 1 de Rai) presentarán evolución desfavorable.

El perfil mutacional de la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina de superficie, la citogenética por método FISH, el valor de CD 38 y la ZAP 70 por citometría de flujo analizados en los linfocitos leucémicos son los factores biológicos que han reclutado mayor número de evidencia clínica como parámetros de valor pronóstico. Sin embargo algunos de estos estudios requieren un laboratorio especializado, con determinaciones costosas y que no se encuentran al alcance de todos los centros.

Es sabido que en un número significativo de pacientes la enfermedad dista de ser indolente, presentándose en forma agresiva desde el debut ocasionando la muerte a corto o mediano plazo por complicaciones vinculadas a la propia enfermedad. Es por lo mencionado que la búsqueda de factores pronósticos que permitan anticipar la evolución de la LLC continúa siendo un motivo de particular interés en la oncohematología. Recientemente Shanafelt y col. propusieron a la VD como un factor pronóstico que podría predecir tanto el tiempo de requerimiento a la terapéutica como la supervivencia global en los pacientes con LLC⁶.

La VD proviene principalmente de la transformación de su precursor cutáneo por acción de los rayos ultravioleta; dos hidroxilaciones sucesivas

lo convierten en 25-hidroxi-vitamina D [25 (OH) D] en el hígado y en 1,25 (OH)₂ D o calcitriol en el riñón⁷. La 25(OH) D es el mayor metabolito circulante y sus niveles séricos constituyen el indicador por excelencia del estado de VD de un individuo mientras que el 1,25(OH)₂ D o calcitriol es la forma hormonal activa. Además de los conocidos efectos positivos de la VD sobre el metabolismo óseo y mineral, en estas últimas décadas se han reconocido sus numerosos efectos en otros sistemas denominados "acciones no clásicas" como la capacidad de inhibir la carcinogénesis a través de la modulación de ciertos eventos celulares: inducción a la diferenciación celular, inhibición de la proliferación y de la angiogénesis, y promoción de la apoptosis. Todas estas acciones están mediadas por la interacción con su receptor específico el RVD, un miembro de la familia de receptores nucleares que actúa como factor de transcripción⁸. Tanto el RVD como la 1 α hidroxilasa tienen una distribución tisular múltiple, ya sea en células normales o neoplásicas, con alta expresión en cerebro, próstata, mama, gónadas, colon, páncreas, queratinocitos, monocitos y linfocitos T y B activados. En estos tejidos, el calcitriol de síntesis local, desarrolla acciones (autócrinas y/o parácrinas) que conducen a los efectos "antitumorales" mencionados, e incluso existen algunos autores que han llegado a postular que podría regular la actividad de hasta un tercio del genoma humano^{9,10,14}.

Desde hace años, se ha relacionado al estado de suficiencia de VD con menor riesgo de padecer algunos tipos de cáncer, como mama, colon y próstata, entre los más estudiados⁸. En lo que respecta a las neoplasias hematológicas en particular, algunas publicaciones han asociado inversamente la tasa de exposición solar con el riesgo de padecer linfoma no Hodgkin⁹; otros trabajos hallaron similares resultados únicamente en la población afroamericana y en referencia a una elevada incorporación dietaria de VD¹¹, lo que posiblemente se explique porque la producción de esta vitamina es menor en la población negra. Por último, otros han propuesto que la VD tiene una significativa influencia sobre la progresión de las enfermedades oncohematológicas y que los bajos niveles de 25(OH) D serían un potencial marcador pronóstico de dichas patologías¹² y eventualmente, de su agresividad.

OBJETIVO

En base a estos conceptos, nos propusimos evaluar si los niveles séricos de 25(OH) D están asociados con el tiempo libre de tratamiento y/o con la supervivencia en una cohorte de pacientes con diagnóstico de LLC.

MATERIAL Y METODOS

Cohorte

En este estudio fue evaluada en forma retrospectiva una cohorte de 57 pacientes atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital General de Agudos "Dr. Teodoro Alvarez", con diagnóstico de LLC, de acuerdo a los criterios de la OMS¹³. La mediana del tiempo de seguimiento de los pacientes fue 6.3 años (rango: 1 a 19 años). El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Alvarez y todos los pacientes firmaron un consentimiento informado de acuerdo a la declaración de Helsinki. La estadificación de dichos pacientes se realizó en base a los parámetros establecidos por Binet⁵. Los datos clínicos, de laboratorio y los relacionados al tratamiento fueron obtenidos de las historias clínicas de los pacientes con LLC. Se excluyeron aquellos que recibían suplementos dietéticos o farmacológicos de VD o drogas capaces de interferir en su metabolismo. Las determinaciones de los factores pronósticos y de VD se realizaron en forma concomitante y a lo largo de todo el año en todos los pacientes, con lo cual se evitaron las posibles variaciones estacionales del dosaje de VD y fueron tomadas previas al inicio de tratamiento en los pacientes que lo requirieron. Las características de la población con LLC se muestran en la **Tabla 1**.

Evaluación de la expresión de los marcadores pronósticos

La LDH (Láctico Deshidrogenasa) se determinó por test UV derivado de la formulación recomendada por la Sociedad Alemana de Química Clínica

(DGKCV). El intervalo de referencia a 37 °C en adultos es de 240 a 480 U/L.

La β 2-Microglobulina se determinó por quimioluminiscencia en fase sólida. Se consideran normales valores menores de 2,4 ng/ml.

Las marcaciones para Zap-70 y CD38 se hicieron sobre células mononucleares de sangre periférica obtenidas por centrifugación de la sangre en gradientes de Ficoll-Triyosom. Se marcaron simultáneamente con anticuerpos anti-CD19 PerCP, anti-CD38 PE anti-CD3 PE, anti-CD56 PE o control de isotipo IgG-PE y se analizaron en un citómetro BD FAC Scalibur usando el programa CellQuest. Se consideró positivo para ZAP 70 un valor superior a 20% y para CD 38 se analizaron como puntos de corte valores de 7 y 30%.

El dosaje de 25(OH) D se realizó con un método de radioinmunoensayo RIA de Díasorin el cual reconoce VD Total (D2 + D3) y se utilizó un contador gamma, ANSR (Abbott laboratorios), para medir la radioactividad. Se consideró deficiencia de VD a valores séricos de 25(OH) D menores a 20 ng/ml (50 nm/l) según los criterios de la Sociedad Americana de Endocrinología del 2011¹¹.

Análisis estadístico

Se confeccionó una base de datos donde, además de los parámetros bioquímicos, se registraron: edad, sexo y estadios de Binet. Se empleó el programa SPSS 18.0. Se utilizó el test de Mann-Whitney para comparar variables continuas y el de Chi-cuadrado para la asociación de variables categorizadas. También, si correspondiese, se aplicó el test de Fisher. Se definió tiempo libre de tratamiento (TLT) como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento y tiempo de sobrevida (TS) como el transcurrido desde el diagnóstico hasta la muerte por causas de la enfermedad. Las curvas de Kaplan-Meyer y el modelo de regresión de Cox (Hazard ratio: HR) fueron utilizados para evaluar la asociación entre los niveles de VD y el TLT y el TS. Para los modelos multivariados, el modelo de regresión de Cox se ajustó para cada uno de los parámetros pronósticos que definen el inicio del tratamiento. En todos los casos, se consideraron significativas las probabilidades (p) < que 0,05.

RESULTADOS

Pacientes

Los pacientes se dividieron en 2 grupos, de acuerdo a los niveles de 25(OH) D: a) pacientes con 25(OH) D menor a 20 ng/ml (n=11; 19,3%) y b) pacientes con 25(OH) D igual o mayor que 20 ng/ml (n=46; 80,7%). Las características de los pacientes

TABLA I.- Características de los pacientes

	25(OH)D < 20 ng/ml (n=11)	25(OH)D ≥ a 20 ng/ml (n=46)	P
Edad (años)	75,0 (57-87)	69,0 (41-86)	
Sexo (masc) %	54,5	65,2	NS
LDH U/L	470 (304-716)	390 (220-736)	0,080 *
B2 micro ng/ml	2,9 (1,7-4,0)	2,1 (1,1-4,1)	0,022 *
CD38 > 7 %	72,7	67,4	NS
CD38 > 30 %	27,3	30,4	NS
Zap70 (+) %	45,5	39,1	NS
Estadio A %	9,1	63,0	
Estadio B %	72,7	30,4	0.003 #
Estadio C %	18,2	6,5	

* Test de Mann-Whitney

Test exacto de Fisher

de ambos grupos expresadas en mediana, rango y porcentaje se presentan en la **tabla 1**.

El 52.6% de los pacientes se encontraban en estadio A de Binet, mientras que el 47,4 % correspondían a los estadios B y C, los cuales se unificaron debido al escaso número de pacientes en el estadio C y a que en las curvas de TLT se comportaron de manera similar, no mostrando diferencias significativas.

Niveles de 25(OH) D de la población entera y según estadificación de Binet.

En los 57 pacientes de nuestra cohorte, la mediana de 25(OH) D fue de 27.67 ng/ml (rango: 24.86 – 30,48ng/dl). Once pacientes tenían niveles de 25(OH) D menores a 20 ng/ml (19.3%), 23 pacientes niveles entre 20 – 29 ng/ml (40.35%) y 23 pacientes, niveles mayores de 30 ng/ml (40.35 %). Cuando se compararon los niveles de 25(OH) D con los estadios clínicos de Binet, hallamos que el 90.9% de pacientes con VD < 20 ng/ml se encontraban en estadios B y C mientras que sólo el 9.1% de éstos pacientes se presentó en estadio A. En cuanto al grupo no deficitario (VD ≥ 20 ng/ml) el 63% de pacientes se encontraban en estadio A mientras que el 37% restante correspondía a estadios avanzados. Ambas comparaciones resultaron altamente significativas (p = 0.02).

Tiempo libre de tratamiento y deficiencia de VD

Las curvas de TLT para ambos grupos de pacientes se muestran en la figura 1. Se observa un TLT mayor en los pacientes no deficitarios de VD, con una diferencia significativa entre las curvas (p = 0.016). La media estimada de TLT para los pacientes con deficiencia de VD fue 3.48 años con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) de 1.63-5.34 y, para

los no deficientes la media fue de 8.84 años con un IC 95% de 6.60-11.09. El cociente de riesgo (HR) resultó 2.606 (IC 1.16-5.87) altamente significativo (p = 0.021).

Tiempo de sobrevida y deficiencia de VD

Se analizó el tiempo desde el diagnóstico hasta la muerte por causa de la enfermedad; los casos que hasta la fecha de la finalización del seguimiento no se reportaron como fallecidos fueron censurados. No se halló significación estadística entre las curvas de sobrevida correspondientes a ambos grupos de pacientes.

Interacciones entre parámetros pronósticos de la LLC y deficiencia de vitamina D

De manera similar a las asociaciones anteriores entre deficiencia de VD con TLT y TS, se investigaron asociaciones con las variables pronósticas en un análisis multivariado. En este modelo, ni ZAP-70 ni CD38 (en ambos puntos de corte) resultan significativos ni modifican el HR respecto de la deficiencia de VD (< 20 ng/ml), (p < 0.021). Al ajustar por LDH y β2microglobulina se modificó significativamente el HR de la VD entre ambos grupos de pacientes, para LDH p = 0,08; para β2 microglobulina p = 0,022. Con respecto a la relación entre la suficiencia de VD y los estadios de la enfermedad, se obtuvo que el 90,9% de los pacientes deficitarios de VD se encontraban en estadios avanzados (B y C), mientras que solo el 9,1% se encontraban en estadio A. En el grupo no deficitario sólo el 37% correspondió a estadios avanzados y el 63% restante al estadio A. Con estos resultados encontramos una asociación significativa entre la deficiencia de VD con los estadios avanzados de la enfermedad (p < 0,0001). (**Figura 2 y tabla 2**)

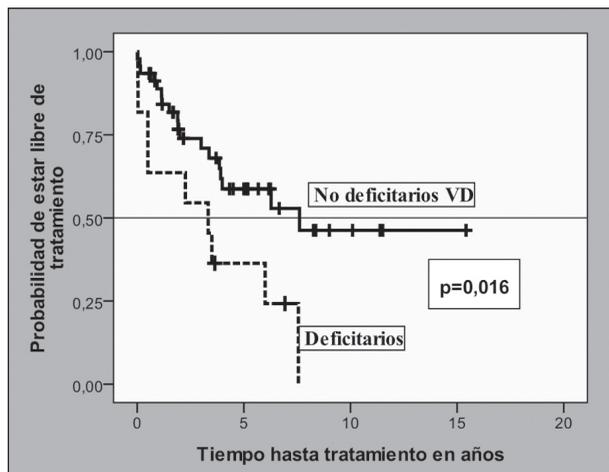


Fig. 1.- TLT en relación a deficiencia de VD

TABLA II.- Asociación entre Estadios de Binet y deficiencia de VD

		Vitamina D (20ng/dl como Punto de corte)		
		Mayor o igual a 20	Hasta 20	Total
Estadio A	n pacientes	29	1	30
	% en relación con VD	63,0%	9,1%	52,6%
Estadio B-C	n pacientes	17	10	27
	% en relación con VD	37,0%	90,9%	47,4%
Total	n pacientes	46	11	57
	% en relación con VD	100,0%	100,0%	100,0%

Estadio A vs B más C: p = 0,002

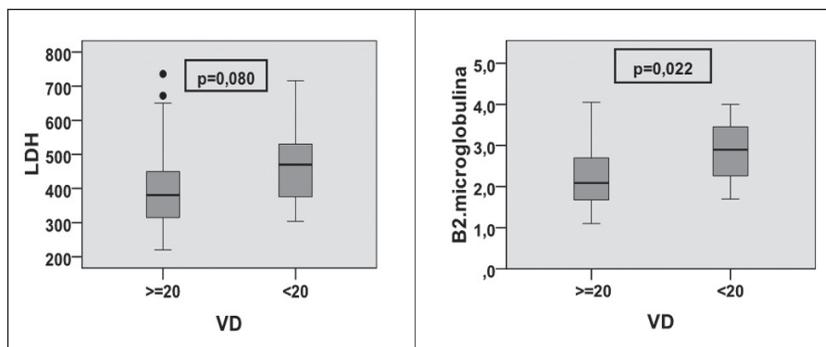


Fig. 2.- Asociación entre LDH y β 2 microglobulina con la deficiencia de VD

DISCUSIÓN

La VD es producida por plantas y animales casi desde el inicio de la vida; su sistema ha sido fuertemente conservado a lo largo de la evolución, pues hasta el presente, es el único que vincula la exposición a la luz solar con innumerables mensajes biológicos, valiéndose para ello de mecanismos endócrinos. La definición de deficiencia de VD ha sido motivo de controversias a lo largo de los años, debido a múltiples razones que exceden el objetivo de este estudio. En la actualidad, la mayoría de los autores definen a la deficiencia como valores de 25(OH) D menores a 20 ng/ml y coinciden en que los niveles deseables se hallan por encima de los 30 ng/ml; los valores intermedios (21–29 ng/ml) corresponden a insuficiencia de VD^{14,15,16}. En la actualidad la deficiencia leve a moderada de VD es un hallazgo frecuente en la población mundial con más de un billón de personas afectadas, en particular en regiones alejadas del Ecuador y en las grandes urbes, donde su menor heliofanía, las deficiencias dietarias y un estilo de vida “poco saludable” se encuentran entre las causas más importantes⁸. Estudios realizados en el hemisferio sur, reportando datos de Buenos Aires (34° S) 17,18,19 y similares latitudes^{20,21}, describen una baja prevalencia de deficiencia severa de VD (≤ 10 ng/ml) y un significativo número de individuos con niveles de 25(OH)D entre 10 a 20 ng/ml (25 a 50 nmol/l). En concordancia con estos datos locales nuestros pacientes con LLC, mayoritariamente provenientes de CABA y de la provincia de Buenos Aires, mostraron niveles medios de VD de 27,87 ng/ml, con 19,3 % de pacientes con niveles menores a 20 ng/ml y 59,65 % menores o iguales a 30 ng/ml, lo que revela que una gran proporción se hallan muy por debajo de los valores deseables sugeridos.

Numerosos estudios epidemiológicos asociaron niveles insuficientes de VD con mayor riesgo de padecer distintas enfermedades: autoinmunidad, diabetes y

neoplasias entre las más conocidas. Garland y col estimaron que una ingesta de 2000 UI/día de VD, y cuando es posible, 12 minutos al sol, podrían incrementar los niveles de 25 (OH) VD a 52 ng/ml, concentración con la cual se logra una reducción en la incidencia de cáncer de mama del 50%²². Este mismo grupo publicó posteriormente un estudio utilizando información de la base de datos de la ONU, GLOBOCAN, revelando que los países con baja UVB tienen mayor incidencia de leucemia ajustada a la edad. Esto sugiere la posibilidad de que niveles séricos bajos de VD a causa de la exposición solar inadecuada podrían intervenir en el desarrollo de ciertos tipos de leucemias²³.

En nuestro estudio, realizado en una cohorte de pacientes con LLC, se evidencia que aquellos con deficiencia de VD presentaron menor tiempo libre de tratamiento con una media de 3,48 años, mientras que para los pacientes con valores de VD mayores a 20 ng/ml dicho tiempo se prolongó a 8,84 años ($p = 0.016$). El cociente de riesgo (HR = 2,606) nos permite inferir que los pacientes con deficiencia tendrían 2.6 veces mayor probabilidad de iniciar tratamiento que los pacientes sin deficiencia de VD. Similares resultados acerca de la relación entre los niveles de VD y el TLT fueron obtenidos en el reciente trabajo publicado por Molica y col²⁴ donde además, en el análisis multivariado, se demostró una relación con el estado mutacional de la cadena pesada de inmunoglobulinas (IGVH) y con los niveles de la enzima Timidina Kinasa.

El estudio de las acciones no clásicas de la VD y sus metabolitos se transformó en un tema de sumo interés en la medicina moderna, que busca desarrollar nuevas terapéuticas que aúnen buenos resultados con baja toxicidad. Estos efectos beneficiosos de la VD se producen en los órganos que presentan mayor densidad de receptores para la misma (RVD), y hoy sabemos que los leucocitos (en particular los linfocitos B, T y monocitos) los expresan en su superficie.

La VD tiene un rol importante en la regulación de la respuesta inmune, suprimiendo la producción de inmunoglobulinas y retardando la maduración del linfocito B a célula plasmática²⁵. También inhibe la proliferación de linfocitos T helper, encargados de la producción de interferón gamma e IL-2. Por otra parte, al favorecer el incremento en la concentración de IL-4, IL-5 e IL-10 induce el aumento de la población Th2²⁶. En cuanto a sus propiedades antitumorales, se conoce que la VD estimula la expresión de la p21 y la p27 (potentes inhibidores del ciclo celular) y de la molécula de adhesión E-cadherina. Por otra parte, inhibe la actividad transcripcional de la β -catenina que funciona como un oncogén. También ha demostrado tener un efecto en el aumento de la actividad del "guardián del genoma, la p53²⁷". En pacientes oncológicos el déficit de VD se ha asociado con un pronóstico adverso y dada la conocida actividad antitumoral del calcitriol, este compuesto y sus análogos están siendo investigados como potenciales agentes antineoplásicos.

Al igual que en el estudio realizado por Shanafelt y col⁶, los datos obtenidos en nuestro trabajo no evidencian relación entre el valor de VD y la expresión de Zap 70 y CD38, por el contrario, se demostró una asociación altamente significativa entre la deficiencia de VD y los estadios avanzados de la enfermedad (Binet B y C). Asimismo hallamos una asociación entre deficiencia de VD y niveles incrementados de β 2 microglobulina y LDH ($p=0.022$ y $p=0.08$ respectivamente), lo cual podría sugerir una relación entre mayor masa tumoral y deficiencia de VD. En contraposición con los mismos autores, no observamos diferencias en la supervivencia global entre pacientes suficientes o insuficientes para VD, aunque este hallazgo no debería ser interpretado como definitivo ya que la LLC es una patología que suele presentar larga evolución, por lo que es necesario realizar un seguimiento prolongado para establecer conclusiones.

Pepper y col demostraron que los linfocitos B clonales de los pacientes con LLC sobreexpresan niveles variables de RVD y que un análogo de 1-25(OH)₂D₃ es capaz de inducir la apoptosis de los linfocitos in vitro²⁸. Arlet y col reportaron recientemente una inesperada remisión de más de 1 año de duración en un paciente con LLC y deficiencia de VD que recibió tratamiento supletorio con colecalciferol sin ninguna otra terapia específica para la enfermedad. Asimismo, compararon dicho paciente con otro con el mismo diagnóstico, que a pesar de recibir suplementación, no modificó sus valores de linfocitos. Observaron una diferencia significativa en la expresión de RVD (mayor densidad en los linfocitos del paciente que respondió al colecalciferol) y demostraron apoptosis in vitro por el agregado de VD al cultivo con sus células²⁹.

De acuerdo a nuestros hallazgos que confirman el valor pronóstico de la VD con respecto al tiempo libre de tratamiento y dado que la deficiencia de VD constituiría el único factor pronóstico modificable, sería interesante realizar un estudio prospectivo aleatorizado sobre el probable rol de la suplementación de VD en pacientes con LLC en estadios iniciales sin requerimiento terapéutico que sean deficitarios de dicha vitamina. En ese sentido hemos encarado la planificación de un estudio de fase III en pacientes LLC estadio A de Binet sin requerimiento terapéutico que al diagnóstico presenten niveles de VD deficientes (inferiores a 20 ng/ml) o insuficientes (inferiores a 29 ng/ml). Si bien todavía no contamos con suficiente evidencia que avale que la suplementación con VD modifica el curso de la enfermedad sugerimos la investigación de sus valores al diagnóstico y su eventual corrección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Giovannucci E, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 451-459.
2. Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R, Garcia Marco J, Houlihan A, Que TH, Catovsky D. The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. *Leukemia*. Oct 1994; 8(10): 1640-5.
3. Moreau EJ, Matutes E, A'Hern RP, Morilla AM, Morilla RM, Owusu-Ankomah KA, Seon BK, Catovsky D. Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b). *Am J Clin Pathol*. Oct 1997; 108(4): 378-82.
4. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. Aug 1975; 46(2): 219-34.
5. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguat H, Goasguen J, Vaugier G, Potron G, Colona P, Oberling F, Thomas M, Tchernia G, Jacquillat C, Boivin P, Lesty C, Duault MT, Monconduit M, Belabbes S, Gremy F. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981; 48(1): 198-206.
6. Shanafelt TD, Drake MT, Maurer MJ, Allmer C, Rabe KG, Slager SL, Weiner GJ, Call TG, Link BK, Zent CS, Kay NE, Hanson CA, Witzig TE, Cerhan JR. Vitamin D insufficiency and prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. Feb 3 2011; 117(5): 1492-8.
7. Christakos S, Ajibade D, Dhawan P, Fechner A, Mady L. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010 Jun; 39(2): 243-53.
8. Margolis R, Christakos S. The nuclear receptor superfamily of steroid hormones and vitamin D gene regulation. An update. *Ann N Y Acad Sci*. Mar 2010; 1192: 208-14.
9. Holick M. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.
10. Mohr S, Garland C, Gorham E, Grant W, Garland F. Ultraviolet B and incidence rates of leukemia worldwide. *Am J Prev Med*. Jul 2011; 41(1): 68-74.
11. Erber E, Maskarinec G, Lim U, et al. Dietary Vitamin D and Risk of Non-Hodgkin Lymphoma: The Multiethnic Cohort. *Br J Nutr*. February 2010; 103(4): 581-584.

12. Thomas X, Chelghoum Y, Fanari N, Cannas G Serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with prognosis in hematological malignancies. *Hematology*. Sep 2011; 16(5): 278-83.
13. Swerdlow S., et al. WHO Classification of Tumours of hematopoietic and Lymphoid tissues. IARC 2008. Lyon.
14. Holick M, Binkley N, Heike A. Bischoff-Ferrari C, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, July 2011; 96(7): 1911-1930.
15. Mc. Kenna M.J., Freaney R.. Secondary hyperparathyroidism in the elderly; means defining hipovitaminosis D. *Osteoporos Int* 1998; 8 (suppl 2): 53-6.
16. Hollis B., Comparison of commercially available 125 I-based RIA method for the determination of circulating 25-hydroxyvitamin D. *Clinical Chemistry* 2000; 46: 1657-61.
17. Fradinger E, Zanchetta J. Vitamin D and bone mineral density in ambulatory women living in Buenos Aires, Argentina. *Osteoporos Int*. 12 2001(1): 24-7.
18. Ladizeski M, Oliveri B, Mautalen C. Niveles sericos de 25-hidroxi-vitamina D en la poblacion normal de Buenos Aires. Su variacion estacional. *Medicina (Buenos Aires)* 1987; 4:262-72.
19. Oliveri MB, Mautalen C, Alonso A, Velazquez H, Trouchet H, Porto R, et al. Estado nutricional de vitamina D en madres y neonatos de Ushuaia y Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 1993; 53: 315-20.
20. Reid IR, Gallagher DJA, Bosworth J. Prophylaxis against vitamin D deficiency in the elderly by regular sunlight exposure. *Age Ageing* 1986; 15: 35-40.
21. Morris HA, Morrison GW, Burr M, Thomas DW, Nordin BEC. Vitamin D and femoral neck fractures in elderly South Australian women. *Med J Aust* 1984; 140:519-21.
22. Garland C, Gorham E, Mohr S, Grant W, Giovannucci E, Lipkin M, Newmark H, Holick M, Garland F. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. Mar 2007; 103(3-5): 708-11.
23. Mohr S, Garland C, Gorham E, Grant W, Garland F. Ultraviolet B and incidence rates of leukemia worldwide. *Am J Prev Med*. Jul 2011; 41(1): 68-74.
24. Molica S, Digiesi G, Antenucci A, et al. Vitamin D insufficiency predicts time to first treatment (TFT) in early chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leukemia Research*, 2012; 36: 443-447.
25. Chen S, Sims G, Chen X, et al. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol* Aug 2007; 179(3): 1634-47.
26. Gupta R, Dixon K, Deo S, et al. Photoprotection by 1,25 dihydroxyvitamin D3 is associated with an increase in p53 and a decrease in nitric oxide products. *J invest Dermatol* 2007; 79: 1634-1647.
27. Rigby W, Stacy T, Fanger M. Inhibition of T lymphocyte mitogenesis by 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol). *J Clin Invest* 1984; 74: 1451-1455.
28. Pepper, C., Thomas, A., Hoy, T., Milligan, D., Bentley, P. & Fegan, C. The vitamin D3 analog EB1089 induces apoptosis via a p53-independent mechanism involving p38 MAP kinase activation and suppression of ERK activity in B-cell chronic lymphocytic leukemia cells in vitro. *Blood* 2003, 101, 2454-2460.
29. Arlet B, Callens C, Hermine O et al. Chronic lymphocytic leukaemia responsive to vitamin D Administration *British Journal of Haematology* 2011; 1365-2141.