

LOS POLIMORFISMOS EN LOS GENES DE LAS GLUTATIÓN-S-TRANSFERASAS (GSTP1, GSTM1 Y GSTT1) ESTÁN ASOCIADOS CON EL RIESGO A SUFRIR RECAÍDAS EN LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

J Cotignola, DB Leonardi , A De Siervi , G Alfonso, MC Riccheri, E Vazquez,

Laboratorio de Inflamación y Cáncer, Departamento de Química Biológica FCEN, UBA / IQUBICEN, CONICET.

Servicio de Hematología Pediátrica, Hospital Nacional A. Posadas.

Servicio de Hematología, Hospital Nacional A. Posadas.

Uno de los desafíos más importantes en oncología es poder predecir la progresión de la enfermedad y la respuesta del paciente a la terapia con el objetivo de mejorar la sobrevida y calidad de vida de los pacientes. El presente proyecto busca identificar polimorfismos genéticos que permitan distinguir a pacientes diagnosticados con Leucemia Aguda (LA) con alto riesgo de presentar una recaída. Se reclutaron 224 pacientes con LA provenientes del Hospital Posadas. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética y todos los pacientes, o tutores legales, firmaron un consentimiento informado. Se extrajo ADN de linfocitos de sangre periférica y se analizaron 5 polimorfismos en genes relacionados con el metabolismo de xenobióticos: Glutati6n-S-Transferasas (GSTP1 c.313A>G (p.Ile105Val); GSTM1 nulo; GSTT1 nulo), Gen de Resistencia a Múltiples Drogas 1 (ABCB1/MDR1 c.3435T>C), y Metilentetrahidro Folato Reductasa (MTHFR c.665C>T). Dos de los polimorfismos (GSTM1 y GSTT1) se estudiaron por PCR multiplex, y los otros tres por PCR-RFLP. Encontramos que el genotipo combinado de las tres GST está significativamente asociado con el grupo de riesgo (GR) de los pacientes, $p=0,004$. Cuando analizamos solo a los pacientes pediátricos ($n=169$) encontramos resultados similares ($p=0,009$). El análisis de sobrevida post-remisi6n completa de los pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda ($n=143$) mostr6 que el genotipo homocigota variante de GSTP1 (c.313 GG) est6 asociado con un mayor riesgo de presentar una recaída (Hazard Ratio (HR)=3,1; 95% Intervalo Confianza (95%IC)=1,4-6,9; $p=0,006$) y con una menor sobrevida libre de recaídas (log-rank $p=0,004$) comparado con los pacientes con los otros dos genotipos. El análisis multivariado que incluye el genotipo de todos los genes, GR y protocolo de tratamiento como variables demostr6 un riesgo a6n mayor para el genotipo variante de las GSTs (HR=11,6; 95%IC=2,7-49,4; $p=9 \times 10^{-4}$). Estos hallazgos indicarían que el genotipo de las GSTs estaría afectando la evoluci6n de los pacientes con LLA. La confirmaci6n de estos resultados podría ayudar a elegir el mejor esquema de tratamiento y seguimiento para cada paciente diagnosticado con LA.

OP011

ESTUDIO MULTICENTRICO SOBRE LA EVALUACION DE VARIABLES PRONOSTICAS EN 100 PACIENTES ARGENTINOS CON ENFERMEDAD DE GAUCHER (EG) TIPO 1. UN REPORTE DEL GRUPO ARGENTINO DE DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA EG

GI Drelichman, N Basack, N Fernández Escobar, B Soberón, MS Larroude, K Mueller, S Zirone, G Buchovsky, V Lanza, I Fernández, R Jaureguiberry, N Watman, M Bolesina, MA Barbieri, A Maro, M Dragosky, G Zárate, MC Rapetti, G González, G Elena, A Degano, G Kantor, H Medici, C Carabajal, MF Cuello, JJ Chain, S Gómez, A Carvani, S Meschengieser, B Diez, M Schweri, G Nuñez, L Barazutti, L Richard, A Cédola, N Guelbert, Arizo, G Aguilar, H Robledo, L Quiroga, G Carro, P Reichel, A Ruiz, V Welsh, MC Baduel, A Sanabria, A Albina, F Del Río, R Fernández, D Verón, M Aznar, R Colimodio, G Infante, V Bacciedoni, N Rossi, A Romero Maciel, J Bietti, A Schenone, M Szlago

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA; Consultorio Privado, CABA; Clínica Modelo de Tandil, BsAs; Clínica del Niño, Rosario, Santa Fe; Hospital Escuela de Corrientes, Corrientes; Hospital Materno Infantil de Mar del Plata, BsAs; Hospital de Delviso, BsAs; Hospital San Martín, La Plata; Hospital Ramos Mejía, CABA; Hospital Aleman, CABA; Hospital Marie Curie, CABA; Hospital Pirovano, CABA; Hospital de Niños de San Justo, BsAs; Hospital Pedro Elizalde, CABA; Sanatorio General Sarmiento, BsAs; Hospital Durand, CABA; Clínica del Niño, Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata; Hospital de Niños de Tucumán, Tucumán; Hospital Marcial Quiroga, San Juan; Hospital Paroissien, BsAs; Academia Nacional de Medicina, CABA; FLENI, CABA; SAMIC el Dorado, Misiones; Hospital Argerich, CABA; Hospital Universitario Austral, BsAs; Hospital Iturraspe; Hospital Vidal; Hospital Churruca, CABA, Instituto Lanari; Hospital de Niños de Santiago del Estero, Santiago del Estero; Hospital Español, Mendoza; Hospital Italiano, La Plata; Hospital Posadas, BsAs; Hospital Mercedes, BsAs; Genera Salud, Mendoza;

Introducción: el logro de las metas terapéuticas es el factor más importante que permite un mejor manejo de la enfermedad. La búsqueda de nuevos factores pronósticos para evaluar la respuesta a la TRE y la prevención de las lesiones óseas irreversibles (LOI) nos llevó a analizar distintas variables en 100 P con EG tipo 1.

Objetivo: demostrar si la edad al diagnóstico, la dosis de TRE, la adherencia a la TRE (ATRE) y el inicio tardío de la TRE son variables con significancia estadística que afectan la respuesta a la TRE y la aparición de LOI.

Material y Métodos: entre abril de 2012 y agosto de 2013 ingresaron 100 P con EG Tipo 1 pertenecientes a 51 centros. Cada P realizó en forma centralizada: resonancia corporal total (RCT), resonancia volumétrica de Hígado y de bazo, hemograma, dosaje de chitotriosidasa. Se utilizó a la enfermedad ósea (EO) como variable para dividir a los P en 3 grupos: 1) P sin EO actual ni secuelar, 2) P con EO secuelar y no actual y 3) P con EO secuelar y actual. Se compararon los resultados de los estudios realizados entre los 3 grupos.

Resultados: ingresaron 100 P. El 100% recibieron TRE (94% Imiglucerasa, 6% otras).

Conclusión: la edad al diagnóstico, la adherencia a la TRE y el inicio tardío de la TRE son variables con significancia estadística que afectan la respuesta a la TRE y la aparición de lesiones óseas.

Grupo	Edad x (años)	ED (a)	x tiempo: diagnóstico y inicio de la TRE (a)	ATRE > 80% (% de P)
1.				
n = 20 (20%)	14.4	5.4	1.35	77.7
1 vs 2	P=0.0001	P=0.001	P=0.003	P=0.86
2				
n = 67 (67%)	32.1	16.3	4.98	78.1
2 vs 3	P=0.5	P=0.66	P=0.3	P=0.00003
3				
n= 13 (13%)	28.9	13.5	7.65	8.3
1 vs 3	P=0.002	P=0.037	P=0.04	P=0.009

ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL (EMR) EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA PEDIÁTRICA (LLA). ESTUDIO MULTICÉNTRICO.

OP016

M Soria, E Agriello, C Ricchieri, M Gutierrez, C Ferraro, G Gil, P Iommi, F Torreguitart, H Caferri, M Hernández, A Cédola, C Drosovsky, E Majek, E Hiramatsu, D Morell, L Rizzi, C Rodriguez, D Gomel, L Pistaccio, V Schuttemberg, D Gammella, M Venegas, A Bender, L Solari, C Cabral, M Gaillard, Htal de Niños R. Gutierrez, CABA; LEB laboratorio; Hospital Penna; Clínica Dr. Matera, Bahía Blanca; Clínica San Lucas, Neuquén; Hospital de Niños Quintana, Jujuy; Hospital Infantil, Córdoba; Sanatorio Allende, Córdoba; Hospital Nacional de Clínicas, Córdoba; Hospital de Niños, Corrientes; Hospital Sor Ludovica, La Plata; Hospital Nacional Prof. A. Posadas; Laboratorios para EMR GATLA

Introducción: El 20% de los pacientes (pac.) con LLA recidivan durante el tratamiento o luego de finalizar el mismo. La EMR en LLA es un marcador pronóstico significativo para predecir recaídas. **Objetivos:** Evaluar EMR por citometría flujo (CF) en MO días 15 y 33 en niños con LLA. Determinar su asociación con variables demográficas y hematológicas, sobrevida global (SG) y sobrevida libre de eventos (SLE). **Material y Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo entre 01/2006 y 06/2013. Se incluyeron 192 pac. con LLA 1-18 años, protocolo ALLIC/BFM/GATLA 2002. Exclusiones: pac. Phi+, fallecidos en inducción y en remisión completa. Cuantificación de EMR en MO por CF de 4 colores. Punto de corte 0.01%. Análisis de datos: SPSS 15.0 y Kaplan Meier. **Resultados:** n:192 pac., media seguimiento 57.5 meses (r:16.9-91.1m), media edad 7.7 años (r:1.2-19.24a). Sexo masculino 55.2% (106) Fenotipo B 92.7% (178), T 6.3% (12), bifenotípicas 1% (2). Buena respuesta prednisona 93.2% (179). Grupos de riesgo: 31.2% (60) estándar (RE), 59.4% (114) intermedio (RI) y 9.4% (18) alto (RA). EMR día 15: evaluable 76.6% (147), positiva 59.2% (87), día 33: evaluable 71.9% (138), positiva 15.2% (21). SG 36m 0.92, SLE global 0.86. No diferencias significativas al asociar EMR al día 15 con sexo, edad, fenotipo, respuesta a prednisona, RE ni RI. Se asoció con RA (p 0.039) y recaídas (p 0.002). SG 36m: pac. con EMR+ día 15 0.87, con EMR- 0.92 (p 0.184). SLE 36m: 0.78 con EMR+ y 0.93 con EMR- (p 0.004). No se asoció EMR al día 33 con sexo, recuento de leucocitos y respuesta a prednisona. Asociación significativa con edad (p 0.007), fenotipos T (p 0.005) y proB (p 0.049), RE (p 0.027), RA (p 0.000) y recaídas (p 0.049). SG 36m: pac. con EMR+ día 33 0.73 y con EMR- 0.94 (p 0.001). SLE 36m: 0.67 con EMR+ día 33 y 0.87 con EMR- (p 0.11). Análisis multivariado: EMR+ días 15 y 33 variable independiente para predecir recaídas (p 0.029 y p 0.00). **Conclusión:** EMR+ al día 15 se correlacionó con RA. Es una variable pronóstica independiente y significativa en la predicción de recaída y menor SLE. EMR+ al día 33 se correlacionó con edad, fenotipos T y proB, RA y RI, siendo una variable pronóstica significativa de recaída y menor SG.

ASPECTOS DEMOGRAFICOS, CLINICOS, DIAGNOSTICOS Y TERAPEUTICOS DE LA ESFEROCITOSIS HEREDITARIA EN NUESTRO PAIS. ESTUDIO SOBRE 143 CASOS PERTENECIENTES A 84 FAMILIAS

H Donato, RL Crisp, E García, MC Rapetti, L Solari, D Vota,
ME Chamorro, G Schwartzman, D Gammella, D Vittori, A Nesse

Consultorios de Hematología Infantil; División Hematología Clínica, Hospital Nacional Prof. A. Posadas; Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires; Sección Hematología/Oncología, Hospital del Niño de San Justo; División Hematología y Oncología Pediátrica, Hospital Nacional Prof. A. Posadas; Laboratorio de Citometría, Hospital Nacional Prof. A. Posadas

La esferocitosis hereditaria (ESH) es la anemia hemolítica hereditaria más frecuente en Argentina. Es muy escasa la información sobre su comportamiento en nuestro país. **Objetivos:** Comunicar aspectos demográficos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos de la enfermedad. **Pacientes y métodos:** Se revisaron datos de los pacientes estudiados desde 2007, año en que incorporamos al estudio de laboratorio clásico - fragilidad osmótica eritrocitaria (FOE) y autohemólisis (AH) -criohemólisis hipertónica (CH), citometría de flujo con eosina-5'-maleimida (5'EMA-CF) y electroforesis de proteínas de membrana (SDS-PAGE); desde 2009 también incorporamos FOE por citometría de flujo (FOE-CF). **Criterios diagnósticos para ESH:** visualización de esferocitos en frotis y 2 pruebas positivas. Formas clínicas: severa (Hb <8 g/dL), moderada (Hb 8-10 g/dL) y leve (Hb >10 g/dL). Portador sano (PS): familiar con alguna deficiencia de proteína de membrana, pero asintomático y con las otras pruebas negativas. **Resultados:** Se analizaron 281 individuos, identificando 121 ESH y 22 PS. Los porcentajes de positividad de las pruebas fueron: FOE 92,2%, AH 75,7%, SDS-PAGE 72,2%, CH 93,3%, 5'EMA-CF 91,3%, FOE-CF 86,3%. De los 69 casos en que se realizaron las 3 nuevas técnicas, todos tuvieron al menos una positiva; 63 (91,3%) presentaron 2 positivas. La SDS-PAGE mostro que las deficiencias más frecuentes fueron ankirina y espectrina. La clasificación por formas clínicas mostro: leves 33,7%, moderadas 44,2%, severas 22,1%. Presentaron manifestaciones en periodo neonatal el 80,9% de los casos: 60,7% en formas leves, 91,7% en formas moderadas y 91,7% en formas severas. La incidencia fue mayor en las formas moderadas o severas que en las leves ($p < 0,05$). No hubo diferencia significativa en el resultado de las pruebas entre los subgrupos de severidad. Se esplenectomizaron 24 pacientes. Todos alcanzaron valores de Hb normales después de la operación, sostenidos en el tiempo. No hubo ningún episodio infeccioso severo. **Conclusiones:** Las deficiencias más frecuentes en nuestro país son ankirina y espectrina. El uso simultáneo de CH, 5'EMA-CF y FOE-CF permite diagnosticar > 91% de los casos; la realización de las pruebas convencionales quedaria limitada a casos con fuerte sospecha diagnóstica no confirmados por las mismas. A excepción de mayor incidencia de manifestaciones neonatales, el comportamiento clínico en nuestra población no presentó diferencias con lo informado por la mayoría de los autores. No hubo casos de muerte o sepsis fulminante postesplenectomía.

APLICACIÓN DEL SISTEMA PRONÓSTICO INTERNACIONAL REVISADO (IPSS-R) EN 511 PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DE POBLACIÓN ARGENTINA

C Belli, Y Bestach, MV Prates, A Sakamoto, G Alfonso, W Correa, M Narbaitz, J Gonzalez, R Bengió, I Larripa

Laboratorio de Genética Hematológica, Instituto de Medicina Experimental/ Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (IMEX/ CONICET), Academia Nacional de Medicina (ANM), Buenos Aires; Hospital Italiano de La Plata, La Plata; Grupo Montecaseros, Paraná; HGA "A. Posadas", Haedo; Instituto de Investigaciones Hematológicas (IIHEMA)/ANM, Buenos Aires; HGA "C. Durand", Buenos Aires; Grupo de Estudio de los SMD, Sociedad Argentina de Hematología, Argentina.

El Índice Pronóstico Internacional (IPSS), el "gold standard" de los sistemas disponibles para predecir el comportamiento de los pacientes con SMD, ha sido recientemente revisado (IPSS-R). Nuestro objetivo fue aplicar el IPSS-R en pacientes de población Argentina debido a su factible utilización en la práctica diaria. Se analizó una serie de 511 pacientes (290 pertenecientes al Registro Argentino de Enfermedades Hematológicas) con SMD de novo (1981-2013), con una edad mediana de 70 años y una relación de sexos M/F de 1,3. Durante el seguimiento (mediana: 20 meses), 22% de los pacientes presentaron progresión leucémica y 43% fallecieron (mediana de sobrevida: 44 meses). La descripción demográfica, la distribución de los parámetros clínicos, citogenéticos y grupos de riesgo según el IPSS, y los respectivos tiempos de sobrevida (50%) y de progresión leucémica (25%), obtenidos en nuestra serie fueron similares a los descriptos en el trabajo original. Los pacientes fueron clasificados según el IPSS-R en: 104 (20%) Muy Bajo, 209 (41%) Bajo, 75 (15%) Intermedio, 71 (14%) Alto y 52 (10%) Muy Alto, con una sobrevida (50%) de 125, 62, 34, 19 y 13 meses ($p < 0,001$) y un tiempo de progresión leucémica (25%) de 125, 124, 23, 6 y 5 meses ($p < 0,001$), respectivamente. Los pacientes categorizados según el IPSS fueron re-distribuidos en las categorías definidas por el IPSS-R (Kendall's tau= 0,702) mostrando que el grupo de riesgo intermedio-1 representa el 83% (62/75) del riesgo Intermedio y el 24% (17/71) del riesgo Alto. La edad y el sexo mostraron diferencias significativas para predecir el pronóstico en nuestra serie y, en términos de sobrevida, las diferencias fueron significativas en los grupos de menor riesgo, mostrando una tendencia en los de riesgo intermedio, no influenciando el pronóstico en los de mayor riesgo. La aplicación del IPSS-R ajustado por edad permitió individualizar un 18% (38/209) de pacientes de riesgo Bajo con una sobrevida significativamente menor (23 meses, $p < 0,001$). El IPSS-R resultó simple de aplicar debido a que incluye variables accesibles mostrando una buena reproducibilidad en la diferenciación de grupos de riesgo en nuestra población.

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA DE CÉLULAS B (LLC): EL PAPEL DEL MICROAMBIENTE TUMORAL Y DE LA QUINASA SYK EN LA RESPUESTA A LA ESFINGOSINA-1-FOSFATO (S1P).

OA029

M Borge, F Remes Lenicov, Pr Nannini, Sy Nuñez, A Colado, EA Podaza, H Fernandez Grecco, M Cabrejo, FR Bezares, P Oppezzo, M Giordano, R Gamberale

Laboratorio de Inmunología Oncológica, Instituto de Medicina Experimental (IMEX), CONICET-Academia Nacional de Medicina (ANM), Buenos Aires, ARGENTINA. (2) Departamento de Microbiología, Parasitología e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina. Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires – CONICET, Argentina. Sanatorio Municipal Dr. Julio Méndez, CABA, Argentina. Hospitales T. Álvarez y Bancario, CABA, Argentina.

Las células leucémicas de los pacientes con LLC se activan y proliferan en los órganos linfoides (OL), donde células del microambiente tumoral tales como los linfocitos T CD40L+ y las células de tipo nodriza (nurse-like cells, NLC) productoras de CXCL12, brindan señales de sobrevida y proliferación al clon leucémico. Existe abundante información sobre el ingreso de las células LLC a los OL, pero es poco lo que se conoce sobre su retorno a la circulación. El objetivo de este trabajo fue estudiar los mecanismos que regulan la respuesta de las células LLC al S1P, un esfingolípido clave en el egreso de las células linfoides. Para ello, realizamos cultivos de células leucémicas purificadas a partir de sangre periférica de pacientes con LLC en presencia de CXCL12, fibroblastos CD40L+ o anticuerpos anti-IgM con el fin de inducir la activación a través del receptor antigénico. Luego de 24 hs se evaluó la expresión del receptor para S1P, el S1PR1, por citometría de flujo y por PCR en tiempo real. Encontramos que la activación de las células LLC con los estímulos antes mencionados disminuyó la expresión del S1PR1 (n=12; p<0,05), así como también la respuesta migratoria al S1P evaluada mediante ensayos de quimiotaxis en Transwells (n=12; p<0,05). Más interesante aún, encontramos que el co-cultivo de las LLC con NLC autólogas inhibió la expresión y funcionalidad del S1PR1 (n= 10; p<0,05). Por último, observamos que el tratamiento de células LLC con el inhibidor de Syk Piceatannol incrementó la expresión del S1PR1 y la migración al S1P (n= 10; p<0,05). Como conclusión nuestros resultados demuestran que las señales presentes en el microambiente tumoral inhiben la expresión y funcionalidad del S1PR1 de las células LLC, lo que podría prolongar su permanencia en los sitios donde se favorece su sobrevida y proliferación. Además, los resultados obtenidos con Piceatannol sugieren que la linfocitosis observada en pacientes LLC durante las primeras semanas post-tratamiento con inhibidores de Syk podría deberse en parte a una mayor respuesta de las células leucémicas al S1P. El presente trabajo cuenta con el Aval del Comité de Ética de la ANM.