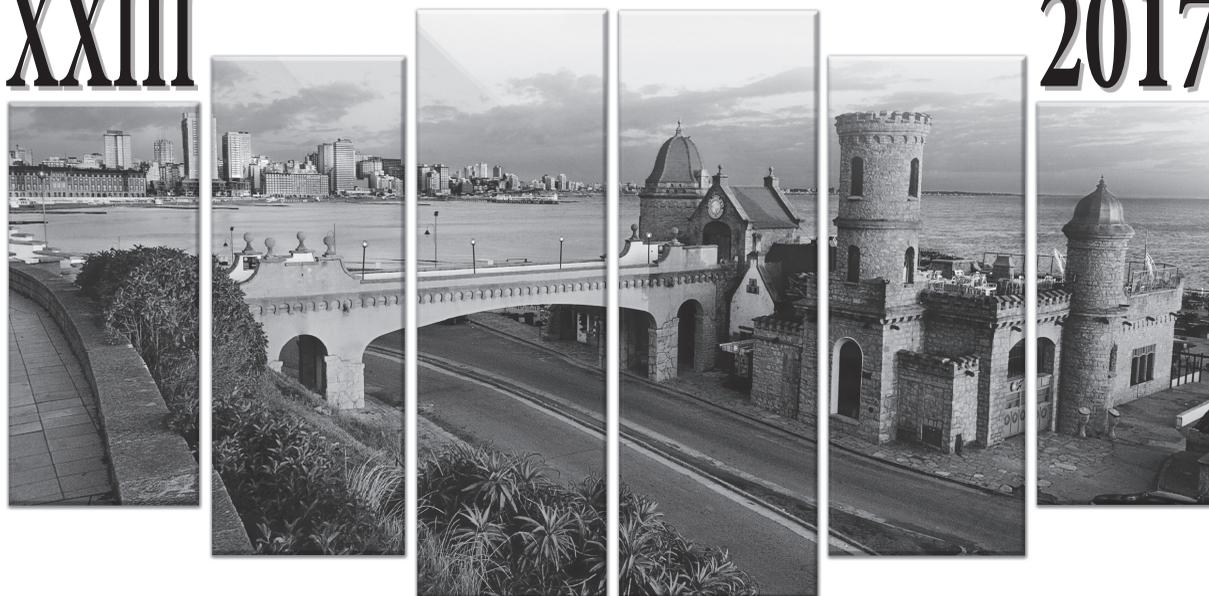


RESÚMENES DE TRABAJOS CIENTÍFICOS

CONGRESO ARGENTINO DE HEMATOLOGÍA

XXIII

2017



COMUNICACIONES ORALES PRESENTADAS A PREMIO



CAUSAS DE MUERTE EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO: UN ANÁLISIS DEL GRUPO DE ESTUDIO DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

O-001(323)

Basquiera A¹; Bestach Y²; Watman N³; Sakamoto F⁴; Negri Aranguren P⁵; Venica C¹; García J⁶; Larrripa I⁷; Penchasky D¹; Prates M⁷; Rivas M⁸; Rosenhain M⁹; Sackmann F¹⁰; Campestri R¹¹; Lafalce D⁹; Nucifora E¹

¹Hospital Italiano de Buenos Aires, ²Academia Nacional de Medicina, ³Hospital Ramos Mejía, ⁴Grupo Montecaseros Paraná, ⁵Instituto Privado de Hematología y Hemoterapia, ⁶Hospital Privado de Córdoba, ⁷Hospital Italiano de La Plata, ⁸Hospital Universitario Austral, ⁹Hospital General de Agudos Tornú, ¹⁰FUNDALEU, ¹¹Sanatorio Anchorena

Introducción: Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) constituyen la malignidad hematológica más frecuente en pacientes adultos mayores. El impacto de la enfermedad sobre la mortalidad global permanece controvertido, sobre todo, luego de la incorporación de los agentes hipometilantes (AHM) dentro de las posibilidades terapéuticas. Nuestro objetivo fue analizar la mortalidad y las causas de muerte en nuestra población de pacientes con SMD. **Métodos:** Se realizó un análisis retrospectivo de pacientes con SMD que fueron informados al Registro Argentino de SMD y también se incluyeron pacientes que participaron de un registro previo de la Academia Nacional de Medicina. Los puntos finales fueron mortalidad global (MG) y mortalidad causa específica. Las causas de muerte se clasificaron en: leucemia mieloide aguda (LMA), infecciones, sangrado, tumor sólido, cardiovascular, relacionada al trasplante (MRT), otras causas y desconocida. LMA, infecciones y sangrado se consideraron como relacionadas al SMD (M-SMD). Las causas de muerte se analizaron con curvas de incidencia acumulada de riesgos competitivos (IA), utilizando test de Gray y Fine Gray para la comparación entre las curvas y el análisis multivariado, respectivamente. **Resultados:** Se incluyeron 1040 pacientes con diagnóstico de SMD entre los años 1981 y 2016 (mediana de edad 70 años, rango 14-95; 588 varones); 717 pacientes (69%) se diagnosticaron luego del año 2006. El SMD fue primario en 974 pacientes (94%). La mediana de seguimiento en los sobrevivientes fue de 25 meses (rango 1-70 meses). La IA de MG fue de 20% a 12 meses (IC95% 2-22), 37% a 24 meses (IC 95% 3-40) y 59% a 60 meses (IC95% 5-63). La IA de MG no fue diferente por año calendario de diagnóstico (p=0,291) y tampoco de charlson a los grupos de edad. El análisis multivariado para IA de MG encontró que el índice de comorbilidades de Charlson (HR 1,38; p < 0,001), el sexo masculino (HR 1,45; p=0,014) y el índice IPSS-R (HR 2,79; p < 0,001) fueron variables predictoras de MG. La principal causa de muerte fue la LMA, con una IA de 9% a 12 meses (IC 95% 7-11), 16% a 24 meses (14-19) y 25% a 60 meses (IC 95% 22-28) para todos los pacientes. La mortalidad por infección y la mortalidad por sangrado fueron la segunda y tercera causa de muerte respectivamente. La M-SMD fue de 16% a 12 meses (IC 95% 13-18), 29% a 24 meses (IC95% 26-32) y 44% a 60 meses (IC 95% 40-48); esta incidencia no fue diferente por año calendario del diagnóstico. La M-SMD permaneció como la principal causa de muerte en todos los grupos del índice IPSS-R y en todas las categorías del índice Charlson. El análisis multivariado para IA de M-SMD mostró que el índice Charlson (HR 1,29; p=0,02), el IPSS-R (HR 2,88; p < 0,001) y el sexo masculino (HR 1,47; p=0,03) fueron variables independientes. La edad (p=0,034) y el IPSS-R (p < 0,001) se asociaron a mortalidad relacionada a LMA. Un total de 56 pacientes recibieron un trasplante alógeno; la IA de MRT para toda la cohorte fue de 0,5% a 12 meses (IC95% 0,2-1,2) y 1,4% a 24 meses (IC95% 0,8-2,4). Sólo el sexo masculino tuvo impacto en la IA de mortalidad por tumor sólido (p < 0,001); un índice de Charlson ≥ 2 se asoció a mayor IA de mortalidad cardiovascular (p=0,021). **Conclusiones:** En esta cohorte argentina de pacientes con SMD, demostramos que las causas relacionadas al SMD son la causa principal de muerte de los pacientes a través de todos los grupos IPSS-R. La ausencia de diferencia en mortalidad a lo largo de los años pone de manifiesto la necesidad de encontrar tratamientos con mayor efectividad para los pacientes con SMD.

CONTRIBUCIÓN DE LOS POLIMORFISMOS EN IFNG Y TNF A LAS COMPLICACIONES DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A UN TRASPLANTE ALOGÉNICO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS (ALO-TCPH) RELACIONADO

O-002(166)

Palau V¹; Berro M²; Bestach Y¹; Rivas M²; Foncuberta C³; Vitriú A³; Remaggi G⁴; Martínez Rolón J⁵; Jaimovich G⁵; Requejo A⁵; Padros K⁶; Rodríguez M⁶; Kusminsky G²; Larripa I¹; Belli C¹

¹Departamento de Genética Hematológica, Instituto de Medicina Experimental (IMEX/ CONICET) - Academia Nacional de Medicina, ²Unidad de Trasplante Hematopoyético, Hospital Universitario Austral, ³Unidad de Trasplante Hematopoyético, Instituto Alexander Fleming, ⁴Unidad de Trasplante Hematopoyético, FUNDALEU, ⁵Unidad de Trasplante Hematopoyético, Fundación Favaloro, ⁶Primer Centro Argentino de Inmunogenética (PRICAI)

Introducción: Las complicaciones relacionadas a la morbi-mortalidad del ALO-TCPH incluyen tiempos variables de engraftment, enfermedad injerto contra huésped tanto aguda (EiCHA) como crónica (EiChC), infecciones bacterianas y reactivación de citomegalovirus (CMV), entre otras. Las diferencias genéticas entre donantes y receptores condicionan la aparición de estas complicaciones, incluso con donantes HLA idénticos relacionados. Estas diferencias incluyen polimorfismos en genes no HLA que codifican citoquinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) e interferón gamma (IFN-γ). Los genotipos A/A y G/A-308 de TNF así como la variante de repetición CA12 del primer intrón de IFNG se asocian a una mayor producción. **Objetivo:** Evaluar el impacto de estas variantes polimórficas en el engraftment y en la incidencia y severidad de la EiCH. **Material y Métodos:** La variante +875 Can del gen IFNG (rs58776821) fue analizada mediante amplificación por PCR y electroforesis en gel de poliacrilamida (19:1) al 12%. El polimorfismo -308 G/A/TNF (rs180629) fue estudiado por High Resolution Melting (HRM). Se analizaron 148 receptores de TCPH relacionados realizados en los centros participantes entre 01-2000 y 03-2015, con una mediana de seguimiento de 4,4 años. **Resultados:** La mediana de edad fue de 33 años y el 60% fueron de sexo masculino. Los diagnósticos prevalentes fueron 52% leucemias agudas, 16% síndromes mielodisplásicos, 10% desórdenes mieloproliferativos y 9% linfoproliferativos; y el 47% fue trasplantado en una etapa temprana. El 64% de los pacientes recibieron regímenes de acondicionamiento mieloablativos y en el 85% la fuente de células progenitoras fue sangre periférica (CPS). La distribución de los genotipos de IFNG en los pacientes fue 58% CA12/12-CA12/no12 y 42% CA12/no12 y de TNF 83% GG y 17% GA-AA. Al evaluar los pacientes con respecto al riesgo de engraftment tardío (≥15 días), los parámetros que mostraron diferencias significativas en el análisis univariado fueron la presencia de la variante CA12 de IFNG (producción baja, p = 0,005, OR = 3,2, 95%IC: 1,4-6,5), medula ósea como fuente de células progenitoras (p = 0,007, OR = 0,3, 95%IC: 0,1-0,7) y presencia de bacteriemia (p = 0,027, OR = 2,5, 95%IC: 1,1-5,4) (test exacto de Fisher). Estos factores mantuvieron su poder predictivo al ser analizados de manera multivariada (p = 0,004, OR = 3,3, 95%IC: 1,4-7,4; p = 0,006, OR = 0,2, 95%IC: 0,1-0,6; p = 0,020, OR = 2,9, 95%IC: 1,2-7,2, respectivamente) (Regresión Logística, método Backward Wald). Los parámetros que muestran asociación significativa con EiCHA 3-4 fueron: presencia del polimorfismo de repetición CA12 de IFNG (producción intermedia-alta, p = 0,008, OR = 8,7, 95%IC: 1,8-43,2), bacteriemia (p = 0,048, OR = 3,3, 95%IC: 1,0-11,0) y ausencia de CMV (p = 0,046, OR = 3,3, 95%IC: 1,0-10,6). Y, con respecto a EiChC, genotipo -308 GG TNF (producción baja, p = 0,023, OR = 4,1, 95%IC: 1,2-14,0), CPS como fuente (p = 0,025, OR = 4,7, 95%IC: 1,2-18,0), acondicionamiento mieloablativo (p = 0,034, OR = 2,5, 95%IC: 1,1-5,6) y EiCHA 3-4 (p = 0,038, OR = 2,3, 95%IC: 1,0-5,1) (Regresión Logística, método Backward Wald). **Conclusiones:** Aunque es necesario confirmar estos hallazgos, el genotipo de menor producción de IFNG se asociaría con un engraftment más tardío y menos EiCHA severa; mientras que, genotipos de baja producción de TNF se relacionarían con mayor incidencia de EiChC. Las variantes polimórficas de IFNG y TNF contribuirían al desarrollo de complicaciones en pacientes con ALO-TCPH relacionado.

DISMINUCIÓN DEL INMUNORECEPTOR TREML1 Y EL RECEPTOR DE COLÁGENO A2 EN PLAQUETAS Y MEGACARIOCITOS DE PACIENTES CON DESORDEN PLAQUETARIO FAMILIAR CON PREDISPOSICIÓN A LEUCEMIA

O-003(209)

Glembotsky A¹; Sliwa D¹; Bluteau D¹; Marín Oyarzún C¹; Marta R¹; Raslova H¹; Heller P¹

¹Hematología Investigación, Instituto de Investigaciones Médicas "Dr. Alfredo Lanari", Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICET), ²INSERM UMR 1170, Gustave Roussy, Université Paris-Saclay, Equipe Labellisée par la Ligue Nationale Contre le Cancer, Villejuif, France

Mutaciones del factor de transcripción megacariocítico RUNX1, causan el desorden plaquetario familiar con predisposición a leucemia (DPF/LMA), caracterizado por trombocitopenia, disfunción plaquetaria y predisposición a leucemia. La alteración de la expresión de genes regulados por RUNX1 se asocia a alteraciones de diferentes aspectos de la producción y función plaquetaria en estos pacientes. Previamente, identificamos mediante análisis de microarrays de megacariocitos (MKs) normales silenciados para RUNX1, disminución de varios genes, incluidos ITGA2 (integrina α2 o GPIa) y TREML1. La integrina α2 forma parte del receptor de colágeno α2β1 que interviene, junto con la GPIIb, en la adhesión plaquetaria al colágeno en sitios de injuria vascular, el TREML1 se localiza en los gránulos alfa e interviene en la agregación plaquetaria. Nos propusimos estudiar el efecto de estos genes en la alteración de la función y producción plaquetaria del DPF/LMA. Incluimos 8 pacientes de 3 familias con DPF, edad: 33.5 (2-51) años, plaquetas: 116(90-176) x10⁹/L. El análisis estadístico se realizó con la prueba de Mann-Whitney. Hallamos disminución de la expresión génica de TREML1 e ITGA2 en el ARNm de MKs (n=4) y plaquetas (n=3) de pacientes mediante análisis de arrays de expresión y PCR en tiempo real, respectivamente. Nos niveles de TREML1 en el lisado plaquetario de los pacientes (P) respecto a los controles (C) resultaron marcadamente disminuidos por Western blot. Por otro lado, hallamos disminución de la expresión plaquetaria de α2 por citometría de flujo (CF), P: 4,4 (3,6-5,4) (n=5) vs. C: 9,9 (7,3-13,5) (n=15), p<0,001 y por Western blot. Junto a la disminución de α2, hallamos por CF, disminución concomitante de la subunidad β1 (GPIIa) del complejo α2β1, 0,65 (0,43-0,77) vs. 0,98 (0,87-1,4), p<0,001, mientras que GPIV (otro receptor de colágeno), GPIIb/IIIa (receptor de fibrinógeno) y GPIbIX se encuentran conservadas. La expresión génica de la subunidad β1 no se halló alterada, sugiriendo que la disminución de β1 en la superficie plaquetaria es secundaria a la disminución de α2. Dado el rol del receptor α2β1 en la adhesión al colágeno monomérico, medimos la adhesión a este sustrato mediante inmunofluorescencia con faloidina, resultando disminuida, P: 17 (13-22) (n=4) vs. C: 50 (49-57) (n=5) plaquetas por campo, P<0,05, observando moderada disminución con colágeno I fibrilar, P: 55 (42-69) (n=4) vs. C: 79 (74-98) (n=5), P<0,05, y preservada con fibrinógeno. Considerando que α2β1 interactúa con colágeno en el nicho osteoblástico de la médula ósea, regulando la producción plaquetaria, estudiamos los niveles de α2 en MKs obtenidos a partir de cultivos de células CD34+ provenientes de sangre periférica. Se halló disminución de α2 en los MKs maduros, por CF, P: 4,7 (4,7-4,9) (n=3) vs. C: 11,1 (8,2-15,8) (n=5), P<0,05; se midió la adhesión de los MKs a colágeno resultando disminuida 15(11-52)% vs. control (n=3) y a fibrinógeno, siendo normal, utilizando microscopio de inmunofluorescencia. La disminución de la integrina α2 y TREML1 en el linaje megacariocítico sumado al hallazgo de sitios de unión para RUNX1 en el promotor de ambos genes mediante análisis in silico sugieren que podrían ser blanco transcripcional de RUNX1, lo cual se comprobó por inmunoprecipitación de cromatina (ChIP) en MKs normales utilizando un anticuerpo anti-RUNX1. La alteración observada en TREML1 y α2 contribuiría al fenotipo plaquetario observado en estos pacientes, contribuyendo a la alteración de la hemostasia primaria y de la agregación plaquetaria. La alteración de la interacción MK-colágeno, crítica para prevenir la formación prematura de proplaquetas y plaquetas en el nicho osteoblástico de la médula ósea, podría contribuir a la alteración de la producción plaquetaria del DPF. El perfil de expresión génica observado en MKs silenciados para RUNX1 provee una adecuada herramienta para identificar genes blanco de RUNX1 con un rol en la función plaquetaria.

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA MOLECULAR PROFUNDA SOSTENIDA (RM4.0, RM4.5, RM5.0) EN POBLACIÓN ARGENTINA CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE TIROSINA KINASA.

O-004(094)

Ferrulli M¹; Icardi G²; Martorell M³; Bianchini M⁴; Larrripa I⁵

¹IHEMA, Acad. Nac. Medicina Bs. As., ²Lab. de referencia de HIV/Sida e ITS, Salud Pública de Tucumán, ³IHEMA, Acad. Nac. Medicina, ⁴CIO-Fuca, Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires, ⁵Lab. Genética Hematológica IMEX. CONICET-ANM

Introducción: El desarrollo de los inhibidores de tirosina kinasa (ITK), imatinib (IM), nilotinib (NI) y dasatinib (DA) ha constituido una verdadera revolución en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC). La mayoría de los pacientes con LMC en fase crónica alcanzan respuestas moleculares profundas, lo cual determina un muy bajo riesgo de progresión y alta tasa de supervivencia a largo plazo. Varios ensayos clínicos han demostrado que los pacientes con respuesta molecular profunda y sostenida pueden suspender con seguridad la terapia con ITKs logrando remisión libre de tratamiento (TFR). La profundidad de la respuesta molecular (RM) se evalúa teniendo en cuenta el nivel de expresión del gen de fusión BCR-ABL1 respecto del gen control ABL1. La reducción logarítmica de los transcritos BCR-ABL1 respecto del valor basal en escala internacional (IS) define el nivel de profundidad que ha logrado el paciente luego del tratamiento. Las RM 4.0, 4.5 6 5.0 corresponden a ≤0,01%, ≤ 0,0032%, y ≤0,001% respectivamente. **Objetivo:** Determinar la frecuencia de casos que logran respuestas moleculares profundas (RM ≥ a 4.0 log sostenida por ≥ 24 meses en pacientes con LMC tratados con ITKs por ≥ 54 meses, y monitoreados en la Academia Nacional de Medicina. **Materiales y Métodos:** Se realizó la extracción de RNA a partir de una muestra de sangre periférica extraída con EDTA (7ml). La cuantificación de los transcritos BCR-ABL1 en IS se realizó mediante Real Time PCR (qRT-PCR) utilizando el kit Molecular MD y el equipo Rotor Gene (Qiagen). **Resultados:** Desde 2009 a la fecha se estudiaron 2.410 pacientes, de éstos se seleccionaron solo los casos que tenían un seguimiento de al menos 54 meses ininterrumpidos (rango de 54 a 96 meses), lo cual permitió seleccionar un grupo de 644 casos. Dentro de esta cohorte se identificaron 1.96/644 (30%) casos que presentaban RM profundas ≥ a 4 logs de reducción (RM4.0, RM4.5, RM5.0) sostenida por un periodo ≥ 24 meses (rango 24-72 meses); 45/644 (7%) casos con RM profundas pero con algunas determinaciones en RMM Mayor y 403/644 (63%) con RM variables. Seis pacientes (6/196) ya habían suspendido el tratamiento, 3 por TMO, 1 por toxicidad y 2 por decisión médico-paciente. Los 190 casos restantes se encuentran con excelente respuesta a los ITKs (109 IM en primera línea, 28 IM y 53 IM y luego Da). **Discusión:** Algunos factores tales como duración del tratamiento, profundidad y persistencia de la RM, índice de Sokal, tratamiento previo con interferón se han asociado con muy buenos resultados después de la discontinuación, sin embargo aún es difícil explicar la heterogeneidad de las respuestas. Teniendo en cuenta publicaciones recientes los pacientes que llevan largos periodos de tratamiento mayores a 54 meses con respuestas profundas durante los últimos 24 meses podrían ser incluidos en protocolos de discontinuación del tratamiento dado que aproximadamente el 40% de los casos que han interrumpido la medicación logran mantener el nivel de RM, mientras que todos los casos que presentan recurrencia molecular luego de la discontinuación, recuperan la RM luego de reanudar el tratamiento. Analizando nuestra casística hemos podido caracterizar un grupo de 190 pacientes lo cual representa un 30% de los casos en tratamiento con ITK por más de 54 meses. Las fluctuaciones observadas entre RM4.0 y RM5.0 en estos pacientes podrían atribuirse al número de copias del gen control, lo cual estaría relacionado con la calidad de la muestra y no con pérdida de la RM. Por lo tanto estos casos estarían en condiciones de discontinuar el tratamiento bajo estricto monitoreo molecular.

EVALUACIÓN DEL SIGNIFICADO PRONÓSTICO DEL TAMAÑO DEL CLON CON DELECIÓN 13Q14 EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

O-005(050)

Palau Nagore V¹; Brizuela B¹; Giere P²; Stella F¹; Stanganelli C³; Bezares R⁴; Rodríguez A³; Pavlovsky C²; Pavlovsky M²; Slavutsky I¹

¹Instituto de Medicina Experimental, CONICET-Academia Nacional de Medicina (ANM), ²FUNDALEU, ³Instituto de Investigaciones Hematológicas, ANM, ⁴Hospital Álvarez

Objetivo: El análisis de los rearrreglos genómicos mediante FISH (Fluorescence in situ hybridization) constituye uno de los más importantes factores pronóstico en leucemia linfocítica crónica (LLC). Entre ellos, la delección de parte del brazo largo del cromosoma 13: del13q14, es la anomalía más frecuente, encontrándose asociada a pronóstico favorable cuando se presenta como única alteración. No obstante, sabemos que existen variaciones en el tamaño del clon con del13q14 y que esta alteración puede presentarse en forma mono o bialélica. El análisis de la literatura muestra importantes diferencias en el significado clínico del porcentaje de células con esta alteración (60-85%). El objetivo del presente trabajo fue analizar el tamaño del clon con del13q14 como única alteración y evaluar su relación con la evolución clínica de los pacientes. **Materiales y métodos:** Se analizó un total de 65 casos con del13q14 (40 varones; edad media: 62 años; rango: 38-83 años; estadios clínicos: 0: 41,7%; I-II: 50%; III-IV: 8,3%). Se efectuó cultivo de linfocitos de sangre periférica (SP) estimulado para el análisis citogenético y por FISH empleando el panel de sondas para LLC (Live-Level, Buenos Aires, Argentina). Se efectuó el análisis de IGHV (immunoglobulin heavy chain variable region) a partir de cDNA obtenido de células monoclonales de SP, empleando primers sentido específicos para las familias VH1-VH7 y consenso antisentido JH o Cμ. Se efectuó secuenciación de los productos de PCR, utilizando las bases de datos IMGT/V-QUEST e IgBlast para su evaluación. Se consideraron como mutadas (M) las secuencias con una homología < 98% respecto de la línea germinal. Para el análisis de las características clínicas de los pacientes se utilizó el test 't' de Student (para las variables cuantitativas) y la prueba de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher (para las variables categóricas). Las curvas de supervivencia fueron efectuadas con el método de Kaplan-Meier y comparadas con el test de Log-rank. Para todas las evaluaciones se consideró un p < 0,05 como estadísticamente significativo. El estudio fue aprobado por los Comités de Ética de cada Institución. Todos los individuos proporcionaron su consentimiento informado. **Resultados:** Se efectuó el análisis citomolecular con el panel de sondas para LLC en 263 pacientes detectándose del13q14 como única anomalía en 65 (24,7%): 71,7% monoalélica y 28,3% bialélica. En 22 casos se evaluó IGHV siendo M el 79,2% de los mismos. Seis pacientes presentaron alteraciones en el cariotipo: del13q (2), del6q (2) y cariotipo complejo (2). La distribución de casos acorde al tamaño del clon con del13q14 fue: 10-25% (11), 26-40% (6), 41-55% (10), 56-70% (11), 71-85% (15) y > 85% (12). Dado el bajo número de algunos grupos, los mismos fueron reagrupados en tres categorías: 10-40%, 41-70% y 71-100%. La SV libre de eventos (SLE) para cada uno de ellos fue de: 101, 91,4 y 54,5 meses, respectivamente. Dada la similitud observada en los dos primeros se los consideró como un único grupo (10-70%). Al efectuar el análisis tomando como punto de corte el 70% de células patológicas, se encontró una SLE significativamente más corta para los pacientes con clones superiores a este valor (p < 0,05). Cabe destacar que los casos con IGHV3-21 e IGHV1-69 presentaron corta SLE (media: 8 meses). El análisis de las características clínicas no mostró diferencias entre los grupos. **Conclusiones:** A nuestro conocimiento, el presente constituye el primer análisis del significado clínico del tamaño del clon con del13q14 de nuestro país. Nuestros datos indican una SLE significativamente más corta en los pacientes con clones con más del 70% de las células con esta alteración, aportando un valor de referencia para el seguimiento de los pacientes con LLC.

FACTORES RELACIONADOS CON TROMBOSIS Y RECURRENCIA TROMBÓTICA EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS (NMP)

O-006(173)

Discianni Lupi A¹; Lev P²; Goette N²; Cortes Guerrieri V³; Heller P²

¹Instituto de investigaciones Alfredo Lanari, residencia de Investigación Clínica, ²Instituto de investigaciones Alfredo Lanari, Servicio de Hematología de investigación, ³Instituto de investigaciones Alfredo Lanari, Servicio de Hematología clínica

Las complicaciones trombóticas(T) constituyen la causa más frecuente de morbimortalidad en las NMP, especialmente en Trombocitemia Esencial (TE) y Policitemia Vera (PV) pero también, aunque en menor medida, en Mielofibrosis Primaria (MP). Una proporción de pacientes presenta recurrencia de trombosis (RT) a pesar de la terapia citorréductora. El objetivo fue analizar los eventos trombóticos en pacientes con NMP y evaluar la contribución de los factores de riesgo predisponentes, incluidos edad, perfil molecular, riesgo cardiovascular (FRCV) y trombofilia, en el desarrollo de T y RT en pacientes con NMP. Se incluyeron retrospectivamente 169 pacientes con NMP, 113 con TE, 26 con PV y 30 con MP, seguidos en el Instituto A. Lanari. Se consignó el estado mutacional, la presencia de trombofilia (factor V Leiden, protrombina G20210A, hiperhomocitemia, inhibidor lipico, anticuerpos anticardiolipina y anti-β2 glicoproteína I), FRCV (hipertensión arterial, tabaquismo, dislipidemia y diabetes) y los datos del hemograma al diagnóstico y al momento de la T y RT. Se utilizaron las pruebas de Mann-Whitney y exacta de Fisher para el análisis estadístico. La edad al diagnóstico fue 48 (9-87) años, 74% eran mujeres. El perfil molecular fue: 65,6% JAK2V617F+, 20,8% CALR+, 1,6% MPL y 12% triple negativo. El tiempo de seguimiento fue 110 (1-377) meses. Presentaron T 44 (26%) pacientes (26% en TE, 38,5% en PV, 16% en MP); El 71% de los eventos trombóticos fueron arteriales (cerebrovascular, cardiovascular y arterial periférica) y el 29%, venosos (esplácnica y TVP/TEP). El 35,7% de los eventos ocurrieron al diagnóstico y 61,3% en el seguimiento; de éstos, 52% de los pacientes estaba bajo tratamiento citorréductor. Los pacientes con T respecto a los que no tuvieron T fueron con mayor frecuencia >60 años al diagnóstico (66% vs. 26%, P11x109/L) al diagnóstico (29% vs. 25%). Diez (20,8%) pacientes (9 TE, 1 PV) tuvieron RT, dos desarrollaron 3 eventos. La edad de estos al momento de la RT fue 56 (37-89), siendo el 50% >60 años. El sitio de la RT no tuvo relación con el evento original ni respetó territorio involucrado (arterial vs. venoso). 9 de los 10 RT estaban bajo tratamiento citorréductor (6 con hidroxiurea, 3 con anagrelide), 2 con plaquetas >600 x109/L y 3 con leucocitos >11x109/L, mientras que 7/10 recibían ácido acetil salicílico o anticoagulación oral. No hubo diferencias en cuanto a edad, sexo, estado mutacional (80 vs. 83% JAK2+) ni tipo de trombosis (arterial vs. venosa) entre los pacientes con antecedente trombótico que desarrollaron RT respecto a los que no la tuvieron. De los pacientes con RT, 7/10 tenían FRCV y 3/7, trombofilia asociada. Se destaca que los dos casos con 3 eventos trombóticos presentaban factores de riesgo, ambos >60 años con FRCV, uno leucocitos >11x 109/L, el otro JAK2+. En conclusión, la frecuencia y localización de trombosis en pacientes con NMP fue similar a la descrita en la literatura. La edad > 60 años, la positividad para la mutación JAK2 y la presencia de FRCV se asociaron a mayor frecuencia trombótica, mientras que, a diferencia de lo descrito por algunos grupos, no se objetivó relación con la leucocitosis. Si bien la presencia concomitante de trombofilia no se asoció a mayor frecuencia trombótica, constituyó un factor frecuente en el desarrollo de RT, aunque se requeriría el estudio en un mayor número de pacientes para determinar su asociación con el desarrollo de la misma. A diferencia de lo descrito, no hubo relación entre la localización del primer episodio trombótico y los subsiguientes. La alta tasa de RT indica la necesidad de adecuada profilaxis antitrombótica y control estricto de los factores de riesgo asociados en esta población de pacientes.

PREDICCIÓN DEL RIESGO DE MORTALIDAD EN TRASPLANTE AUTÓLOGO HEMATOPOYÉTICO. SCORE DEL GATMO

O-007(346)

Berro M¹; Arbelbide J²; Rivas M¹; Basquiera A²; Ferini G²; Vitriu A³; Foncuberta C³; Fernandez Escobar N⁴; Requejo A⁴; Milovic V⁵; Yantorno S⁶; Szelagowsky M⁶; Martínez Rolón J⁷; Bentolila G⁷; García J⁸; García P⁸; Caeiro G⁸; Castro M⁹; Jaimovich G⁹; Palmer S¹⁰; Bullorsky E¹⁰; Saslavsky M¹¹; Duarte P¹²; Cerutti A¹³; Jarchum G¹⁴; Rizzi M¹⁴; Trucco J¹; Bet L¹; Tisi Baña M¹; Kusminsky G¹

¹Hospital Universitario Austral, ²Hospital Italiano de Buenos Aires, ³Instituto Alexander Fleming, ⁴Fundación Favalaro, ⁵Hospital Alemán, ⁶Hospital Italiano La Plata, ⁷FUNDALEU, ⁸Hospital Privado de Córdoba, ⁹Sanatorio Anchorena, ¹⁰Hospital Británico, ¹¹CETRAMOR, ¹²CEMIC, ¹³Sanatorio Británico, ¹⁴Sanatorio Allende

Introducción: Existen en la literatura distintos estudios que han intentado predecir la mortalidad luego del trasplante autólogo de células precursoras hematopoyéticas (TACPH). El más utilizado hasta el presente es el score de comorbilidades desarrollado originalmente por Sorror y col. para trasplante alogénico (HCT-CI, por sus siglas en inglés). No hay una herramienta de uso en la práctica diaria que combine diferentes aspectos más allá de las comorbilidades. **Objetivo:** Desarrollar un nuevo score que combine las comorbilidades junto con otros factores y analizar su impacto en la Mortalidad Libre de Enfermedad (NRM) y Supervivencia Global (SG) en una cohorte de TACPH de Argentina. **Materiales y Métodos:** Analizamos de manera retrospectiva 2068 historias clínicas de pacientes adultos que recibieron un TACPH en nuestros centros desde enero/2000 y abril/2017 debido a Mieloma Múltiple o Linfomas. Comparamos la MLE y Recaida con IC (test de Gray), la SG con log-rank (Kaplan-Meier); para los análisis multivariados (AMV) utilizamos Fine-gray para los eventos con riesgo competitivo y regresión de Cox para los eventos sin riesgo competitivo. Incluimos en el score todos los factores que resultaron significativos en el análisis multivariado para MLE y asignamos 1 punto para aquellos factores cuyo hazard ratio fue alrededor de 2 (1.5-2.5) y 2 puntos si el HR fue alrededor de 3 (2.6-3.5). **Resultados:** La edad media fue de 50,9 años (rango 15-75); 59% fueron masculinos, 52% la patología de base era Mieloma Múltiple, 30% Linfoma No Hodgkin y 18% Linfoma de Hodgkin. Cincuenta y tres por ciento se encontraba en RC, 44% en PR y 3% con enfermedad estable/progresada; 13% recibió 3 o más líneas de tratamiento quimioterapéutico previo al trasplante (severamente pre-tratados). Con respecto a las comorbilidades, 58% tuvo un HCT-CI score de bajo riesgo (score 0), 29% intermedio (1-2) y 13% alto riesgo (≥3). La media de seguimiento fue de 1,9 años (rango 100 días-14 años). La MLE temprana (día 100) fue del 3%, a largo plazo (1-3 años) de 5-6% y la SG (1-5 años) 89-66%. Luego del AMV los factores de riesgo que mostraron una asociación significativa independiente para la MLE y que fueron incluidos en el score fueron: sexo masculino (1 punto), edad ≥55 años (2 punto), severamente pre-tratados (1 punto), HCT-CI ≥3 (1 punto), linfoma de Hodgkin (1 punto) y linfoma No Hodgkin (2 puntos). Ciento veintinueve pacientes (6%) tuvieron un score de 0, 339 (16%) 1, 549 (27%) 2, 598 (29%) 3, 237 (11%) 4, 169 (8%) 5 y 56 (3%) ≥6. El hazard ratio para MLE mostro un incremento proporcional con el score. Los pacientes fueron agrupados como bajo riesgo (BR) con un score 0 (6%), riesgo intermedio (RI) score 1-3 (72%), alto riesgo (AR) score 4 (11%) y muy alto riesgo (MAR) ≥5 (11%). El score tuvo un impacto significativo en la MLE temprana (día 100: 1.7% vs 1.9% vs 4.2 vs 11 para BR, RI, AR y MAR respectivamente), MLE a largo plazo (1-3 años 1.7-1.7% vs. 2.8-3.7% vs. 7-11% vs. 17-19%, respectivamente, p < 0.00001) y en la SG (1-5 años 94-89% vs. 92-79% vs. 82-67% vs. 71-58% respectivamente, p < 0.00001). No se encontró asociación con la tasa de recaida. **Conclusiones:** En una cohorte de más de 2000 pacientes, desarrollamos un nuevo score que se asocia significativamente con la SG a largo plazo debido a un incremento de la MLE. Todos los riesgos evaluados se incrementaron proporcionalmente con el score. Estos hallazgos deben confirmarse en cohortes independientes.