

DETERMINACIÓN DE POLIMORFISMOS DE NUCLEÓTIDO SIMPLE (SNP) DE LAS CITOQUINAS TNF Y TGF β 1 Y SU EXPRESIÓN EN PACIENTES CON MIELOFIBROSIS (MF)

P-130 (13048)

Camacho Rodríguez M; Bestach Y; Toloza M; Moiraghi B; Gonzalez J; Castro Rios M; Heller P; Enrico A; Larripa I; Belli C

Imex, Conicet- Anm, Caba, Argentina

Introducción: La MF es una Neoplasia Mieloproliferativa Crónica caracterizada por el aumento de los linajes mieloides y megacariocíticos, que tiene como resultado la liberación excesiva de plaquetas y citoquinas en la médula, estimulando la formación de tejido fibroso. Los genes que codifican las citoquinas TNF α , IFN γ , IL-6 y TGF β 1, involucradas en los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, poseen polimorfismos asociados a la regulación de su expresión, los cuales podrían estar relacionados con susceptibilidad. **Objetivos:** Identificar la frecuencia genotípica y alélica de los polimorfismos -308 G/A del gen TNF, -1347 C/T del gen TGF β 1 y -174 G/C del gen IL6, y sus niveles de expresión en pacientes con MF. **Material y métodos:** En el análisis de polimorfismos se evaluaron un total de 59 pacientes con Mielofibrosis (edad Mdn: 65 años; F/M: 32/27) y como población control, 126 (TNF y IL6) y 46 (TGF β 1) individuos sanos (edad Mdn: 40 años; F/M: 54/72 y edad Mdn: 51 años; F/M: 20/26 respectivamente). La detección se realizó a partir de ADN genómico mediante las técnicas HRM y PCR-RFLP para TNF, PCR-alelo específica para IL6 y PCR con Sondas TaqMan para IL6 y TGF β 1. La expresión de los genes de interés por PCR en tiempo real fue evaluada en 20 pacientes y 24 controles de las mismas muestras mencionadas, y calculada por el método comparativo 2^{-CT} respecto al gen control GAPDH. Los datos fueron analizados utilizando el programa estadístico InfoStat versión 2008 y fueron considerados significativo los valores de p <0.05. **Resultados:** Las frecuencias genotípicas del polimorfismo -308 G/A del gen TNF fueron: A/A=1.69%, G/A=27.12% y G/G=71.19% en MF vs A/A=0.79%, G/A=10.32% y G/G=88.89% en la población control, identificando diferencias estadísticamente significativas en la distribución de genotipos (Chi Cuadrado p=0,0108). Además, la frecuencia del alelo A, asociada con una alta expresión de TNF, se encuentra triplicada en los pacientes con MF respecto a la población control (MF 15% vs Controles 6%, test exacto de Fisher p=0,0036, OR: 3.24). No se encontraron diferencias significativas al comparar las frecuencias genotípicas de la población de pacientes y controles, para los SNP -174 G/C del gen IL6 (expresión alta [G/G]: MF 47.46% vs Controles 50%, test exacto de Fisher p=0,7552) y el -1347 C/T del gen TGF β 1 (expresión alta [T/T]: MF 23.73% vs Controles 26,09%, test exacto de Fisher p=0,8224). Tampoco se observaron diferencias en las frecuencias alélicas (test exacto de Fisher p=0,7516 y p=0,6699, respectivamente). En relación a la expresión de la citoquina pro-inflamatoria de TNF, los pacientes muestran un aumento significativo superior a tres veces (Mann-Whitney p<0,0001), mientras que, TGF β 1 se encuentra disminuido a la mitad (Mann-Whitney p<0,0566) en comparación con la población control. **Conclusiones:** Los análisis obtenidos, en este estudio preliminar, confirman la importancia de TNF como marcador de susceptibilidad favoreciendo el contexto proinflamatorio, caracterizado por niveles elevados de esta citoquina y niveles disminuidos de TGF β 1. Se espera continuar con el estudio de otras citoquinas, a fin de definir el rol de TGF β 1 en esta patología.

REATEGORIZACIÓN DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TROMBOCITEMIA ESENCIAL SEGÚN LOS CRITERIOS PATOLÓGICOS DE REVISIÓN DE LA OMS 2016

P-132 (12899)

Aguilar R; Perusini A; Bendek G; Barzallo M; Brulc E; Kohan D; Schutz N; Valeo Chulvi M; Nucifora E

Hiba, Caba, Argentina

Introducción: Las neoplasias mieloproliferativas (NMP) BCR-ABL negativas se caracterizan por la sobrepoblación de células hematopoyéticas diferenciadas. La clasificación de la OMS se revisó en 2016 agregando hallazgos moleculares y proporcionando un papel central en el examen morfológico de la médula ósea (MO). También discrimina entre la trombocitemia esencial (TE) y la fase prefibrotica de la mielofibrosis primaria (MFPre). **Objetivos:** **Objetivo principal:** determinar entre los pacientes con TE la proporción que cambiaría su diagnóstico a MFPre según los nuevos criterios de la OMS y describir las características de ambas poblaciones. **Objetivo secundario:** evaluar el tiempo de transformación a leucemia y la supervivencia global. **Material y métodos:** Diseño observacional de estudio de cohorte retrospectivo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de TE previo a la clasificación de la OMS 2016. Se realizó un análisis histopatológico para evaluar qué muestras se reclasificarían como MFPre según los criterios de clasificación de la OMS de 2016. Las comparaciones categóricas se realizaron usando el test chi-cuadrado, el exacto de Fischer y regresión logística. Se realizó análisis de supervivencia con Kaplan Meier y se compararon mediante el Log-rank test (Mantel-Cox). Se utilizó el software IBM SPSS versión 20, Chicago, Illinois. **Resultados:** Incluimos 64 pacientes. El diagnóstico de TE fue confirmado en el 56% de los pacientes. En este grupo de pacientes la edad media: 67 años. El estado mutacional se realizó en 32 pacientes, 62% fueron Jak2 mutados. Nueve pacientes fueron triple negativo. Hubo 8 eventos trombóticos. La mediana de seguimiento fue de 32 meses, ningún paciente fue transformado. Tres pacientes murieron. Veintiocho pacientes (44%) fueron reclasificados a estadio pre-fibrotico MFPre, mediana de edad: 67 años (IC 95% 59-70). Se estudió el estado mutacional en 16 pacientes: once fueron Jak2 positivos, dos mutaciones CALR, un MPL mutado y tres pacientes triple negativo. Se detectaron ocho eventos trombóticos. Ni la presencia de la mutación Jak2, la leucocitosis, el aumento de LDH o el valor de las plaquetas se asociaron con la presencia de un evento trombótico (p = 0,09 p = 1 OR = 1 OR = 0,99, respectivamente). Un paciente progresó a MF y 4 pacientes murieron. El grupo TE tuvo menos esplenomegalia y mayor recuento de plaquetas. El grupo MFPre tuvo menor supervivencia. La mediana de supervivencia global no se alcanzó con una mediana de seguimiento de 40 meses. La supervivencia global a los 3 años fue del 87% de MFPre frente al 89% TE (p 0,51). **Conclusiones:** La distinción entre TE y MFPre tiene una gran relevancia clínica, especialmente con respecto a eventos trombóticos, hemorragia y pronóstico. Observamos menos esplenomegalia y un mayor recuento de plaquetas en el grupo TE y una menor supervivencia en el grupo de MFPre. Los pacientes diagnosticados con TE pueden requerir sólo un tratamiento preventivo para la trombosis, sin embargo, en casos de MFPre sería necesario un tratamiento más agresivo para evitar la progresión a MF y/o LMA. El examen cuidadoso de la biopsia de médula ósea es esencial para tener un manejo adecuado de los pacientes.

COMPLICACIONES OBSTETRICAS Y MATERNAS EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS PH NEGATIVAS (NMP) Y EMBARAZO. ESTUDIO MULTICENTRICO

P-131 (13221)

Vicente Repáraz M; Heller P; Bendek G; Castro Rios M; Varela A; Sackmann F; Casali C; Ponzinibbio C; Gomez M; Iastrebner M; Kornblihtt; García M; Cardenas P; Boughen S; Enrico A; Remaggi G; Peretz F; Vallejo V; Moiraghi B; Elhelou I; Roveri E; Larripa I; Narbaitz N; Vijnovich Baron A; Caruso V; Carricondo E; Perez M; Varela A

Subcomision Nmp Ph Negativas, Caba, Argentina

Introducción: El embarazo (emb) en las pacientes (pac) con NMP se caracteriza por un mayor riesgo de complicaciones obstétricas (CO) y maternas (CM) comparados con la población general. No hay variables validadas que puedan predecir los resultados en estas pac. **Objetivos:** 1) Realizar un estudio observacional descriptivo retrospectivo de CM y CO en pac con NMP y emb en nuestro medio. 2) Evaluar parámetros como estado mutacional, recuento de plaquetas (rec plaq), antecedente (antec) de CO en emb previos, uso de aspirina (AAS), heparina de bajo peso molecular (HBPM) y su relación con los resultados obstétricos. **Material y métodos:** Se invitó a hematólogos de la Sociedad Argentina de Hematología a realizar una cohorte retrospectiva multicéntrica de pacientes con NMP y emb. **Resultados:** Se identificaron 30 emb en 23 mujeres con diagnóstico de NMP, 20 emb en pac con Trombocitemia Esencial (TE), 4 emb en pac con Policitemia Vera (PV) y 6 emb con Mielofibrosis (MF). El emb fue programado en el 56.6% de los casos. La mediana de edad fue de 32.9 años (IC25-75% 30-36). Se realizó estudio mutacional en 22 pac: 9/22 JAK2+, 7/22 CALR+, 1/22 triple negativo, 1/22 JAK2-CALR- y 1/22 sin datos. 4/22 JAK2- CALR- y 1/22 sin datos. Se detectaron CO en emb previos en 15/20 casos (75%). Se constataron 26 (86%) nacidos vivos (Nac V) y 4 (13%) abortos espontáneos (AE) en la población total (TE: Nac V 18/20 emb, PV 2/4, MF 6/6). Hubo 1 muerte neonatal en un nacido pretérmino en 1 pac con MF. Se presentaron 13 CO en 11 emb (TE: 9/20, PV: 2/4, y MF 2/6); 4 AE, 5 partos prematuros por retardo del crecimiento intrauterino, 1 desprendimiento parcial de placenta y 3 hematomas placentarios. No hubo relación estadísticamente significativa entre JAK2+, antecedente de CO en emb previos, rec plaq, uso de AAS, HBPM o IFN y resultados obstétricos. Entre las pac que tuvieron AE, 2 eran tabaquistas. La mayoría de los partos fue de término, con una mediana de parto a las 38 semanas (sem) de gestación (IC25-75% 36,5-38,5). Se produjeron 6 (25%) partos pretérmino antes de la semana 37. Se realizó parto vaginal en 6 emb, se requirió cesárea por falta de progresión del feto en 2, 16 fueron cesáreas programadas y 2 de urgencia. La mediana de peso al nacer fue de 2900g (IC25-75% 2500-3300g). Hubo variación entre los hematólogos con respecto al manejo terapéutico: en 25 emb se indicó AAS, en 15 profilaxis con HBPM durante el emb y en 21/26 HBPM en el puerperio, aunque sólo 4/21 indicaron en forma extendida durante 6 sem. Previo al emb 17 casos recibían tratamiento con tto citorr: 15 IFN pegilado (peg), 9 IFN convencional (conv), 1 IFN interferón (IFN) y 1 anagrelide (los dos últimos fueron suspendidos al confirmar el emb), durante el emb 8 continuaron con tto citorr (6/8 IFN conv, 2/8 IFNpeg, incluyendo 1 pac que recibía previamente HU) y 5 iniciaron IFN (1/5 conv, 4/5 pegIFN). Hubo 17 pac que no requirieron tto citorr: 13 con trombocitosis que iniciaron el emb con una mediana de 600000/mm3 plaq redujeron en forma significativa el rec plaq con respecto al inicio en el segundo y tercer trimestre a 470000/mm3 (p0,0068) y 423000/mm3 (p0,0005) respectivamente, con incremento no significativo luego del parto a 494000/mm3. No se registraron malformaciones congénitas. Ninguna pac presentó trombos. Se constataron 2 episodios de sangrado mayor postparto que requirieron intervención quirúrgica, uno de ellos resultó en histerectomía. **Conclusiones:** El emb es un evento poco frecuente pero de alto riesgo en las pac con NMP con 11/30 emb con CO en esta cohorte. La tasa de nac V fue alta comparada con la descrita en forma histórica en la literatura. El riesgo de CO fue bajo, sin complicaciones trombóticas y 2/30 episodios de sangrado mayor postparto. No hubo correlación entre estado mutacional, tto plaq o tratamientos recibidos y resultados obstétricos. Hubo reducción significativa de la cifra de plaq en pac con trombocitosis sin requerir tto citorr. Se destaca un alto porcentaje de pac que finalizaron su emb con cesárea programada.

¿CÓMO ESTUDIAMOS Y TRATAMOS A LOS PACIENTES CON NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS PH NEGATIVAS EN ARGENTINA?

P-133 (12981)

Bendek G; Vicente Repáraz M; Heller P; Moiraghi B; Elhelou I; Sackmann F; Castro Rios M; Varela A; Larripa I; Vallejo V; Roveri E

Hospital Italiano De Buenos Aries, Capital Federal, Argentina

Introducción: El impacto de los cambios en el diagnóstico y en las estrategias terapéuticas en la era post-JAK2 V617F de las Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Ph negativas (NMP) es desconocida. **Objetivos:** Conocer la práctica médica en cuanto a diagnóstico y tratamiento de los hematólogos argentinos, con el fin de evaluar la accesibilidad a los diferentes estudios moleculares y posibilidades terapéuticas. **Material y métodos:** Se realizó una encuesta a través de los formularios de Google y se envió a todos los miembros de la SAH. La misma constaba de 4 secciones: datos de los encuestados, diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Los datos se analizaron a través de una base de datos de Excel. **Resultados:** Respondieron 81 hematólogos. Característica de los encuestados: 40% tiene más de 20 años de experiencia, 39 son del interior del país. El 70% trabaja en el sector privado, 57,7% en centros académicos, 73% tiene en seguimiento entre 5 a 20 pacientes con diagnóstico de NMP. Diagnóstico: En cuanto a las mutaciones: 100% solicita JAK2, 65 a 85% solicita resto de las mutaciones, el 20 a 30% tiene difícil acceso al resto de las mutaciones. 3,8% pide estudios moleculares no drivers. La biopsia de Médula ósea la realizan para diagnóstico: 83% PV, 85% TE, 99% MF. Solicitan citogenético: 70% PV, 65% TE, 78% MF. 99% de los encuestados mantiene una relación próxima con el patólogo. 95% solicita EPO, 91% utiliza estudios por imágenes para evaluar organomegalias. Sólo 12,3% pide medición de volemia para diagnóstico de PV. 80% solicita estudios para descartar von Willebrand adquirido en trombocitosis extrema o sangrado. 100% solicita LDH. 29% le transmite al paciente el diagnóstico como una neoplasia o enfermedad maligna. 80% utiliza escala de riesgo en PV/TE para comenzar tratamiento citorreductor y solo el 34% utiliza escalas para evaluación de síntomas. Tratamiento: 92% indica AAS en PV/TE. Citorreducción TE: Primera línea en menores de 40 años: 35% Hidroxiurea (HU), 20% PegIFN, 18% Anagrelide, 11,3% no tenía pacientes en citorreducción; entre 40 y 60 años: 74% HU; mayores 60 años 95% HU. Segunda línea: 48% anagrelide, 20% HU, 15% IFN. Objetivo terapéutico de recuento plaquetario TE con trombosis: 80% menos de 400.000 mm3. En TE mayor de 60 años: < de 400.000/mm3 78%. Tratamiento PV: menor de 40 años: 36% pegIFN, 30% HU, 40 a 60 años: 70% HU, mayores de 60 años: 92% HU. El objetivo terapéutico es en el 60% menor a 45% de Hematocrito. Segunda línea PV: Menores de 40: 33% Ruxofitinib (Ru), 18% HU, 16% IFN, 15% PegIFN. Mayores de 60 años: 60% indica Ru, 12% IFN, 12% PegIFN. Duración anticoagulación en TNP: 74% de infundida. Tratamiento MF: Objetivo de tratamiento: 98% para reducción de síntomas, 89% reducción de esplenomegalia, 77% reducción de la anemia. 94% utiliza eritropoyetina como tratamiento de 1ª opción para la anemia, 98% utiliza el Ru por la esplenomegalia sintomática y para los síntomas constitucionales. 39% derivó pacientes a trasplante. Diez encuestados trató MF asintomática con pegIFN. **Conclusiones:** La mayoría de los hematólogos de nuestro medio en su práctica clínica respaldan los consensos internacionales y nacionales, reflejando un elevado y actualizado nivel de conocimiento y que ciertas conductas adoptadas en nuestro país se ven influenciadas por el acceso o disponibilidad a prácticas (molecular: regular acceso a CALR/MPL, pobre a las no driver o fármacos. En cuanto a diagnóstico y seguimiento las conductas son similares, la heterogeneidad se ve más reflejada en el tratamiento de los menores de 40 años. Si bien se trata de enfermedades neoplásicas, sólo el 29% de los hematólogos le transmite esto a sus pacientes, posiblemente con el objetivo de preocupar al paciente cuando se trata de una enfermedad generalmente indolente. El trasplante en MF es una opción terapéutica para una minoría de pacientes, encontramos entre los encuestados derivó un alto porcentaje a trasplante, posiblemente porque la mayoría de los médicos que respondieron tiene un gran número de pacientes con MF.