

SUHa que en sujetos con PTTa. En el grupo SUHa, 29% de los casos manifestaron insuficiencia renal crónica comparado con solo 12% de los sujetos con TTP, una enfermedad más frecuentemente acompañada de alteraciones neurológicas (PTT: 51%; SUHa: 28%). El estudio específico de SUHa permitió de identificar variantes genéticas del factor H – gen que codifica para una proteína reguladora de la vía alternativa del complemento – en 4 de los 11 pacientes estudiados. Además se observó en 7 de estos pacientes el haplotipo de riesgo H3 (combinación de alelos específicos localizados en diversos fragmentos intrónicos o exónicos del gen). La presencia de H3 aumenta la probabilidad de desarrollar la enfermedad. En el estudio del diagnóstico de los pacientes con SUHa, la determinación de los auto-anticuerpos anti-CFH es de gran importancia, dado que puede orientar el tratamiento del paciente. Hasta la fecha, hemos estudiado 76 pacientes, 7 de los cuales presentaron niveles de auto-anticuerpos anti-CFH positivos, todos en población pediátrica. Este resultado representa una frecuencia de 11% en niños, correspondiente a la prevalencia descrita en la literatura.

La implementación de nuevas herramientas de laboratorio para el diagnóstico y seguimiento de los casos de MAT en nuestro departamento, permite brindar una atención más integral de estas patologías raras, y asistir para un tratamiento individualizado del paciente conociendo su perfil genético asociado a los síntomas clínicos.

IMPPLICANCIA PRONÓSTICA DE CARACTERÍSTICAS BASALES EN TROMBOCITEMIA ESENCIAL

Sarmiento Marcela¹, Stanganelli Carmen², Narbaitz
Marina³, Acevedo Susana⁴, Bengió Raquel⁵

OBJECTIVE: asses association basal characteristics of Essential Trombocitemia (ET) and events. MATERIALS-METHODS: retrospective observational study, data captured prospectively. Population: adults with confirmed ET treated in CH of IHEMA. RESULTS: 67 evaluable patients. Md 68-years-old. Female 44, Male 23. Follow up Md 6 years. Risk Score High 40, Intermeddle 15, Low 12. Hematocrit Md 41%. Hemoglobin Md 13.4 g/dL. Leukocytes Md 9.7x10⁹/L. Platelets Md 852x10⁹/L. Splenomegaly 12. Normal karyotype 40, abnormal 5. JAK2V617F positive 29/41. BCR-ABL1 negative 45/45. Vascular risk factors 40. EVENTS: 67. Bleeding, 21 patients, showed association with leukocytosis: Md 12.2x10⁹/L in the group with bleeding and

1 Médica Hematóloga, Jefe División Clínica Hematológica IIHEMA. ANM.

2 Dra. en Bioquímica Jefe División Medicina Nuclear y Patología Molecular IIHEMA. ANM

3 Médica Patóloga Jefe Departamento Patología Diagnóstica IIHEMA. ANM

4 Médica Genetista Jefe División Genética IIHEMA. ANM

5 Médica Hematóloga Consultora División Clínica Hematológica IIHEMA. ANM.

8.8x10⁹/L in the group without event ($p=0.003$). Leukocytes >10.0x10⁹/L was seen in 76% of the group with bleeding versus 36.96% of the group without event ($p=0.003$). Thrombocytosis Md 1.204x10⁹/L in the group with bleeding and 814.5x10⁹/L in the group without event ($p=0.0098$), but did not reach statistical significance when comparing with the proportion of patients with normal counts ($p=0.46$). Thromboembolism, 16 patients, showed association with both leukocytosis (Md 11.9x10⁹/L in the group with thromboembolism and 9.2x10⁹/L in the group without event ($p=0.02$). Leukocytosis >10.0x10⁹/L was seen in 75% of the group with events and 41% of the group without event ($p=0.018$)) and with thrombocytosis (Md 1.182x10⁹/L in the group with thromboembolism and 809x10⁹/L in the group without event ($p=0.04$), but did not reach statistical significance when comparing with the proportion of patients with normal counts ($p=0.5$)).

CONCLUSION: the association between extreme thrombocytosis/leukocytosis and bleeding was consistent with literature; leukocytosis was associated also with thromboembolism. JAK2 V617F mutated did not show association, we will prospectively analyze increasing the population to clarify its association and possible role of target therapies in this disease.

Key words: Essential Trombocitemia, JAK2 V617F, prognostic factors.

OBJETIVO: evaluar asociación entre características basales de Trombocitemia Esencial (TE) y eventos. **Materiales-métodos:** estudio observacional retrospectivo, datos capturados prospectivamente. **Población:** adultos con TE confirmada seguidos en CH del IHEMA. **Resultados:** 67 pacientes evaluables. Md 68 años. Femenino 44, Masculino 23. Seguimiento Md 6 años. Score riesgo Alto 40, Intermedio 15, Bajo 12. Hematocrito Md 41%. Hemoglobina Md 13.4 g/dL. Leucocitos Md 9.7x10⁹/L. Plaquetas Md 852x10⁹/L. Esplenomegalia 12. Cariotipo normal 40, alterado 5. JAK2 V617F positivo 29/41. BCR/ABL1 negativo 45/45. FRV 40. **Eventos:** 67. Sangrado, 21 pacientes, presentó asociación con leucocitosis: Md 12.2x10⁹/L en el grupo con sangrado y 8.8x10⁹/L en el grupo sin evento ($p=0.003$). El 76% del grupo con sangrado y el 36,96% del grupo sin evento tenían leucocitos >10.0x10⁹/L ($p=0.003$). Trombocitosis Md 1.204x10⁹/L en el grupo con sangrados y 814.5x10⁹/L en el grupo sin evento ($p=0.0098$), no alcanzó significación estadística al comparar proporción de pacientes con recuento normal ($p=0.46$). Tromboembolia, 16 pacientes, se asoció con leucocitosis (Md 11.9x10⁹/L en el grupo con tromboembolia y 9.2x10⁹/L en el grupo sin evento ($p=0.02$). 75% del grupo con eventos y 41% del grupo sin eventos tenían leucocitos >10.0x10⁹/L ($p=0.018$)) y con trombocitosis (Md 1.182x10⁹/L en el grupo con tromboembolia y 809x10⁹/L en el grupo sin evento ($p=0.04$), pero no alcanzó significación estadística al comparar proporción de pacientes con recuento normal ($p=0.5$)).

CONCLUSIÓN: la asociación entre trombocitosis extrema/leucocitosis y

sangrado coincidió con la literatura; leucocitosis se asoció a tromboembolia. El JAK2 V617F no mostró asociación: analizaremos prospectivamente aumentando la población para esclarecer asociación y posible rol de terapias dirigidas en esta entidad.

Palabras clave: Trombocitemia Esencial, JAK2 V617F, factores pronósticos.

Correspondencia a: msarmiento@hematologia.anm.edu.ar

INTRODUCCIÓN

La evolución de las neoplasias mieloproliferativas crónicas BCR-ABL1 negativas Policitemia Vera (PV), Trombocitemia Esencial (TE) y Mielofibrosis Primaria (MFP), está influenciada por complicaciones vasculares, principal causa de morbilidad al corto y mediano plazo 1-3, y por transformación leucémica, mielodisplásica o progresión a fase gastada al largo plazo.

La Trombocitemia Esencial es, de las tres mencionadas, la de mejor pronóstico, pero aún con una expectativa de vida inferior a los controles de igual edad y género, que guarda relación principalmente con la ocurrencia de trombosis y hemorragia por lo cual es importante identificar los factores de riesgo y controlarlos con un tratamiento adecuado 4-6. Los indicadores clásicos validados en estudios retrospectivos incluyen edad, historia de trombosis, recuento leucocitario y plaquetario, factores cardiovasculares. Se encuentran en diversos sistemas de estratificación de riesgo disponibles para el uso clínico, e identifican generalmente pacientes de alto y bajo riesgo. Más recientemente el International Prognostic Score of Thrombosis (IPSET-thrombosis), en su versión original y revisada, propone incluir el estado mutacional del JAK2V617F y factores cardiovasculares para una mejor caracterización de subgrupos. Este modelo está validado en estudios retrospectivos y dado esta limitación, sus autores lo postulan como una herramienta para el diseño de futuros ensayos más que para decisiones terapéuticas 7- 9.

Por otra parte, la evolución fibrótica o blástica es menos frecuente que en PV o MFP y es también menos claro el rol que ocupa las mutaciones genéticas promotoras de crecimiento celular descontrolado tales como JAK2V617F (registrada hasta en el 60% de las TE), CALR (20%), MPL, TET 2, ASXL1, IDH1/2, EZH2 entre otras 10.

OBJETIVO

Evaluar si las características basales de pacientes con TE se asociaron a la ocurrencia de eventos.

Materiales y métodos: estudio observacional, retrospectivo, de datos capturados prospectivamente de pacientes con TE.

- Población muestral: adultos con TE seguidos en la División Clínica Hematológica del IIHEMA. entre 1987 y 2017.

- Criterios de Inclusión: hombre o mujer mayor de 18 años. TE confirmada según la clasificación vigente al momento del diagnóstico. Haber realizado más de 2 controles luego del diagnóstico. Consentimiento informado firmado.

- Criterios de Exclusión: falta de datos de las variables en estudio.

- Características basales (variables independientes) al ingreso al IIHEMA: edad, género, hematocrito (Hto), hemoglobina (Hb), recuento de leucocitos, recuento de blastos en sangre periférica, recuento de plaquetas, esplenomegalia, Score de Riesgo para inicio de tratamiento del Comité de NMP de la SAH (Tabla 1), citogenético (CTG) en médula ósea, BCR/ABL1, JAK2 V617F, CALR, MPL, factor de riesgo vascular (FRV).

Eventos: se consideró evento a la ocurrencia a partir del ingreso al IIHEMA., de episodios registrados en la historia clínica de sangrado, transfusión, tromboembolia, desarrollo o empeoramiento de esplenomegalia como subrogante de metaplasia mieloide (MM), leucemia y muerte.

Metodología estadística: los resultados se presentan como mediana (Md) y rango para variables numéricas y porcentaje para categóricas. Para comparar variables numéricas se utilizó prueba de Mann-Whitney y el test de Fisher para proporciones. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. El análisis se realizó con el programa Stata 14.

RESULTADOS

Sobre un total de 92 pacientes identificados, 67 fueron evaluables.

Características basales: edad Md 68 años (23-95). Género Femenino 44, Masculino 23. Score riesgo Alto 40, Intermedio 15, Bajo 12. Hto Md 41% (28-58), Hb Md 13.4 g/dL (8.3-18), Leucocitos Md $9.7 \times 10^9/L$ (6.6-21.1), blastos 3 pacientes $\leq 3\%$, plaquetas Md $852 \times 10^9/L$ (265-5.150), $> 1.000 \times 10^9/L$ plaquetas se observó en el 50% de los casos. Esplenomegalia 12. El estudio CTG fue realizado en 62 pacientes (92%), se observó cariotipo normal en 40, alterado en 5 casos

que presentaron (del (7)(q32), -Y, del13(q12q14), alteraciones estructurales e hipodiploidías inespecíficas, en 16 pacientes la médula fue sin células en división. El cromosoma Philadelphia fue negativo en 45 casos. Marcadores moleculares: el JAK2 V617F fue realizado en 41 pacientes siendo positivo en 29. De los 12 casos negativos, 2 fueron CALR positivos y 2 MPL positivos. Las mutaciones de CALR y MPL fueron evaluadas en 6 pacientes encontrándose 2 positivos para cada marcador. En 3 pacientes se observó negatividad para los tres marcadores. El BCR/ABL1 fue realizado en 45 pacientes todos negativos. Un paciente evolucionó a positivo a los 10 años. Se registraron FRV en 40 pacientes.

El tiempo de evolución previo al ingreso al IIHEMA fue una Md 0.5 años (0-13). El tiempo de seguimiento desde el ingreso al IIHEMA fue una Md 6 años (0.5-20). Al momento de este análisis continúan en seguimiento 36 pacientes.

Eventos: se registraron 67 eventos, registrando al menos 1 evento en 37 pacientes. El evento más frecuente fue sangrado, documentado en 21 pacientes. El tipo de sangrado incluyó epistaxis, gingivorragia, hemorragia digestiva alta y baja, hematuria y durante procedimiento quirúrgico (cesárea). El segundo evento más frecuente fue tromboembolia que se registró en 16 pacientes. El tipo de tromboembolia incluyó isquemia arterial aguda, trombosis vena retina, ACV, AIT, TVP, IAM, angina inestable, otros. Transfusión de GRD fue documentada en 12 pacientes. Hipertensión portal fue registrada en 1 paciente. Mielofibrosis se encontró en 10 pacientes. En ningún caso se documentó desarrollo de esplenomegalia ni empeoramiento de esplenomegalia basal, como subrogante de MM. Leucemia aguda fue la evolución de un 1 paciente y LMC Phi positiva se presentó en 1 caso 10 años después del diagnóstico de TE. Al momento de éste análisis se produjeron 5 muertes, ninguna atribuible a la enfermedad.

RESULTADOS ESTADÍSTICOS

El evento sangrado no presentó asociación con la edad $p=0.12$, el género $p=0.2$, el CGT $p=1.0$, la presencia de JAK2 V617F $p=0.3$, el Hto $p=0.5$, la Hb $p=0.4$, esplenomegalia $p=0.5$, FRV $p=0.2$, ni con el Score riesgo $p=0.5$. Se observó leucocitosis Md $12.2 \times 10^9/L$ (6.1-22.1) en el grupo con sangrado y una Md $8.8 \times 10^9/L$ (4.5-20.7) en el grupo sin evento ($p=0.003$). El 76% de los pacientes del grupo con sangrado y el 36,96% del grupo sin evento tenían leucocitos $>10.0 \times 10^9/L$ ($p=0.003$).

El recuento de plaquetas fue Md $1.204 \times 10^9/L$ en el grupo con sangrados y $814.5 \times 10^9/L$ en el grupo sin evento ($p=0.0098$), pero no alcanzó significancia estadística al comparar proporción de pacientes con recuento normal ($p=0.46$). Trombocitosis $>1.000 \times 10^9/L$ se observó en 14 (67%) de los pacientes que sangraron.

El evento tromboembolia no se asoció con las características basales de edad $p=0.8$, Género $p=0.5$, CTG $p=0.4$, JAK2 V617F $p=0.9$, BCR/ABL1 $p=0.3$, Hto $p=0.4$, Hb $p=0.5$, esplenomegalia $p=0.5$, presencia de algún FRV $p=0.5$ ni Score de riesgo $p=0.7$.

Se observó leucocitosis Md $11.9 \times 10^9/L$ (6.1-20.7) en el grupo con tromboembolia y Md $9.2 \times 10^9/L$ (4.5-22.1) en el grupo sin evento ($p=0.02$). Asimismo, el 75% de los pacientes del grupo con tromboembolia y el 41% del grupo sin evento tenían leucocitos $>10.0 \times 10^9/L$ ($p=0.018$).

El recuento de plaquetas fue Md $1.182 \times 10^9/L$ en grupo con tromboembolia y $809 \times 10^9/L$ en grupo sin evento ($p=0.04$), pero esta diferencia no alcanzó significancia estadística al comparar proporción de pacientes con recuento normal ($p=0.5$).

Trombocitosis y leucocitosis simultánea se asoció a sangrado ($p=0.004$) y tromboembolia ($p=0.035$).

BAJO RIESGO	RIESGO INTERMEDIO	ALTO RIESGO
< 40 años	Edad entre 40 y 60 años y/o con FRV *	Edad mayor de 60 años, o
Sin antecedentes de trombosis o hemorragia	Sin factores de alto riesgo (sin trombosis o hemorragia previa)	Historia previa de trombosis o hemorragia mayor relacionada a TE o
Plaquetas $<1.500 \times 10^9/L$	Plaquetas $< 1500 \times 10^9/L$	Plaquetas $> 1500 \times 10^9/L$
Ausencia de FRV		

Tabla 1. – Factores de riesgo para inicio de tratamiento, sah 2015.

DISCUSIÓN

Las actualizaciones 2008 y 2016 de los criterios diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud para las neoplasias mieloproliferativas distinguieron con mayor precisión la TE de la Mielofibrosis Primaria temprana, permitiendo caracterizar a la TE como una población más homogénea, con mayor supervivencia y menor evolución fibrótica lo cual facilita enfocarse en los riesgos tromboembólicos y de sangrado.

Los predictores de riesgo de uso actual en TE surgen de estudios retrospectivos, excepto en menores de 60 años 11, y no han sido validados en estudios prospectivos que permitan confirmar con certeza su utilidad en la evaluación de los pacientes. La terapia citorreductora recomendada está avalada por estudios prospectivos 12, 13.

Actualmente se acepta que pacientes con TE mayores de 60 años y antecedentes de eventos vasculares, y trombocitosis de $1500 \times 10^9 /L$, están en alto riesgo de episodios tromboembólicos, y sangrado causado por el von Willebrand adquirido, por lo que deben ser tratados con citorreductores. Los factores de riesgo cardiovascular y antecedentes de trombosis deben considerarse para el tratamiento específico en cualquier grupo de riesgo adicionando aspirina (AAS) al tratamiento citorreductor. Varios otros estudios han indicado que el nivel de leucocitos es un factor de riesgo para la trombosis, principalmente arterial 14, 3.

La reciente clasificación IPSET-Thrombosis confirmó que en los casos de bajo riesgo la sobrevida fue similar a la población sana y, antecedentes de factores de riesgo cardiovascular y mutación JAK2V617F como factores adversos. Como ya se mencionó, los autores creen que podría ser útil para seleccionar la terapia en casos con trombocitosis, riesgo vascular y la mutación JAK2V617F quienes se beneficiarían con AAS además de citorreducción. Sin embargo, reconocen la debilidad del carácter retrospectivo y prefieren postularla como modelo para estudios prospectivos.

En nuestro análisis los factores de riesgo clásicos edad, género, FRV basales, ya sea de manera, individual o agrupados con otros en score de riesgo, no guardaron relación con la ocurrencia de eventos trombóticos ni sangrados. Se registraron más hemorragias que tromboembolias pero en tasas similares a las reportadas en la literatura 5, al igual que el único episodio de leucemización y la ausencia de MF pos TE. Dado la baja tasa de muerte, no pudo evaluarse supervivencia.

Al igual que lo reportado por otros autores, encontramos que la leucocitosis se asoció con tromboembolia 5, y en nuestro estudio también con sangrados, y trombocitosis extrema y sangrado estuvieron vinculados.

En nuestro estudio no se pudo demostrar que la mutación JAK2V617F se asocie a un peor pronóstico. Continuaremos con su evaluación prospectiva aumentando la población, a fin de esclarecer su asociación y posteriormente el posible rol de terapias dirigidas en esta entidad. Asimismo, sistematizaremos la identificación de mutaciones del gen CALR y MPL en los casos JAK2 negativos para analizar también su implicancia.

Las limitaciones actuales para la identificación e interpretación precisa de factores pronósticos en TE son principalmente metodológicas, por ausencia de confirmación en ensayos prospectivos. Los estudios retrospectivos disponibles incluyeron poblaciones de pacientes y enfoques terapéuticos heterogéneos, por lo cual la interpretación de los resultados es compleja. Son necesarios estudios prospectivos que incluyan modelos de riesgo como el que postula el IPSET y con un seguimiento razonable, que permitan esclarecer el beneficio potencial de controlar de manera temprana y enérgica los riesgos y garantizar la reducción de la tasa de tromboembolias y sangrados con un uso adecuado de los tratamientos actuales.

Bibliografia

1. Landolfi R. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004; 350:114-124
2. Harrison CN. Management of essential thrombocythemia: implications of the medical research council primary thrombocytema 2 trial. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32:283-288
3. Passamonti F. A prognostic model to predict survival in 867 WHO-defined essential thrombocythemia at diagnosis: a study by the IWG-MRT. *Blood*. 2012;120:1197-1201
4. Passamonti F. Life expectancy and Prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocytosis. *The Am. J of Med*. Vol 117, issue 10, 15 Nov 2004. 755-761
5. Wolanskyj AP. Essential Thrombocythemia Beyond the First Decade: Life Expectancy, Long-term Complication Rates and Prognostic factors. *Mayo Clinic Proc*. Feb 2006;81(2):159-166.
6. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood* 2014;124:2507–2513; quiz 615.
7. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSETthrombosis). *Blood* 2012;120:5128–5133. Quiz 252.
8. Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, et al. Practice-relevant revision of IPSET thrombosis based on 1019 patients with WHO defined essential thrombocythemia. *Blood Cancer J* 2015;5:e369.
9. Haider M. *American Journal of Hematology*, Vol. 91, No. 4, April 2016 doi:10.1002/ajh.24293
10. Birgegård G. *Ther Adv Hematol* 2015, Vol. 6(3) 142–156.
11. Rugeri M. No treatment for low-risk thrombocythaemia: results from a prospective study *British Journal of Haematology*, 1998, 103, 772–777
12. Cortelazo S. Hydroxyurea for patients with Essential Thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 1995;332:1132-6.
13. Harrison CN. Hydroxyurea Compared with Anagrelide in High-Risk Essential Thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005;353:33-45.
14. Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood*. 2011;117(22):5857-5859.