

Asociación del rearreglo BCR-ABL1 e hiperleucocitosis en pacientes adultos con infiltración de blastos linfoides B en Sistema Nervioso Central

Herlein T¹, Issouribehere D¹, Fanessi V¹, Rahhal M¹, Martins E¹, Ghio A¹, Agamennoni L², Navickas A².

1 - Servicio de Laboratorio: Hospital el Cruce Dr. Néstor Carlos Kirchner, Florencio Varela, Buenos Aires

2-Servicio de Hematología: Hospital el Cruce Dr. Néstor Carlos Kirchner, Florencio Varela, Buenos Aires

Introducción

La **LLA-B** asociada al transcripto de fusión **BCR-ABL1** con una frecuencia de **25%** en pacientes adultos. Este rearrreglo se vincula al fenotipo precursor de línea B, con co-expresión de marcadores mieloides, hiperleucocitosis (>30.000células/ul) en SP y compromiso del sistema nervioso central (SNC).

La **infiltración del SNC** al diagnóstico se presenta en menos del 5% de todas las LLA-B, se correlaciona con: **LDH elevada, hiperleucocitosis, fenotipo B maduro y presencia del rearrreglo BCR-ABL1.**

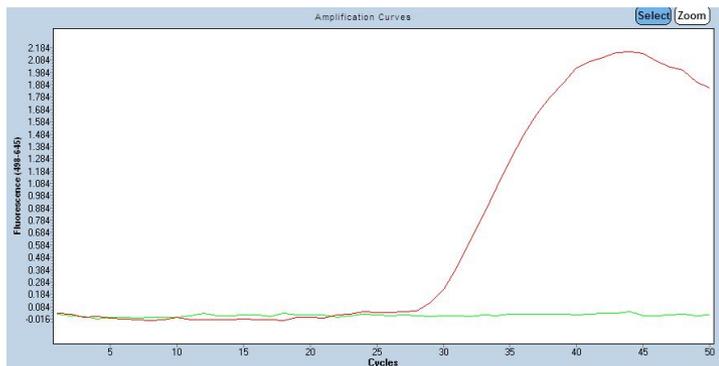


Figura 1: RTqPCR BCR-ABL1 de paciente con LLA-B:

- curva en verde: control negativo.
- curva en roja: Muestra de BCR-ABL1 positiva.

Introducción

La **evaluación del SNC** debe realizarse previo al **inicio del tratamiento** y se basa en el uso de estudios de imágenes y **evaluación del LCR** por citología y **citometría de flujo (CFM)**.

La **CFM diferencia blastos** de células normales/reactivas en una muestra con escasa celularidad y así confirmar el eventual compromiso de SNC con un 100% de sensibilidad y especificidad.

Cuando un paciente presenta un **compromiso inicial en SNC** requiere **tratamiento adaptado** al mismo; mayor dosis sistémica y/o frecuencia de quimioterapia intratecal y/o radioterapia de SNC.

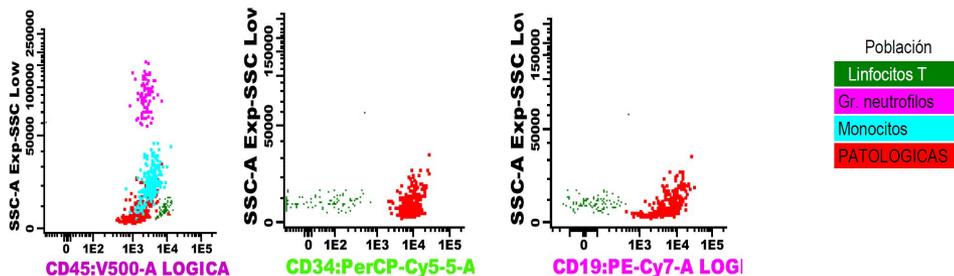


Figura 2: Gráficos de dot plot de muestra de LCR de paciente con LLA-B al diagnóstico, con compromiso en SNC.

Objetivos

1. Evaluar la **asociación entre**:
 - a. presencia del transcripto de fusión **BCR-ABL1** y compromiso **en el SNC.**
 - b. **hiperleucocitosis** y compromiso **en el SNC.**
 - c. presencia del transcripto de fusión **BCR-ABL1** e **hiperleucocitosis.**

1. Estimar la **sobrevida al año** en este grupo.

Materiales y Métodos

- ✓ Se analizaron 39 muestras de pacientes con LLA-B desde el año 2014 hasta julio 2021. Se evaluó la presencia del rearreglo BCR-ABL1 por RTqPCR o FISH de MO/SP.
- ✓ Las muestras de LCR por CFM se procesaron dentro de las 2 horas post punción o conservadas con Transfix.
- ✓ La adquisición de las células se realizó en un FACSCanto II según lineamientos de Euroflow.
- ✓ La infiltración del SNC se evaluó con el estudio de dos muestras de LCR en un intervalo menor a una semana.
- ✓ Se evaluó la asociación con la prueba de Chi cuadrado. La fuerza de la asociación se estimó con el cálculo del odds ratio (OR).



Figura 3: citometro de flujo de 8 colores.



Figura 4: Termociclador en tiempo real.

Resultados

- Promedio de edad fue de 29 años(16-56).
- De 39 pacientes diagnosticados con LLA-B. En 36 se buscó el rearrreglo BCR-ABL1, en 30 de ellos fue estudiado el compromiso del SNC, y 27 tuvieron ambos registros.

a. SE ENCONTRÓ ASOCIACIÓN ENTRE BCR-ABL Y LA INFILTRACIÓN DEL SNC:

p-valor 0,040.

Asociación BCR-ABL con infiltración del SNC.

		Infiltración del SNC		Total
		No	Sí	
BCR-ABL	No detectable	12 70,6%	5 29,4%	17 100%
	Detectable	3 30,0%	7 70,0%	10 100%
p-valor (prueba de Chi cuadrado)				0,040
OR (IC95%)		5,60	1,02	30,90

El OR fue de 5,6 con intervalo de confianza(IC) 95% de (1,02 y 30,90).

Resultados

b. NO SE ENCONTRÓ ASOCIACIÓN ENTRE HIPERLEUCOCITOSIS Y COMPROMISO DEL SNC:

p valor: 0.156

c. SE ENCONTRÓ ASOCIACIÓN ENTRE BCR-ABL E HIPERLEUCOCITOSIS:

p-valor 0,002. El OR fue de 10,7 con un IC95% de (1,6 y 80,1).

SOBREVIDA:

- La sobrevida al año del diagnóstico (SV) de pacientes con compromiso en SNC fue de 35%
- La SV de pacientes con compromiso en SNC y BCR-ABL+ fue de 14%.
- La SV general fue de 55%. El porcentaje de infiltración en SNC en esta serie fue de 48%.

Conclusión

- ★ Nuestra experiencia muestra una clara **asociación entre el rearreglo BCR-ABL1 y el compromiso en SNC.**
- ★ En nuestra cohorte, a diferencia de la bibliografía, **no se encontró asociación entre hiperleucocitosis e infiltración en SNC.**
- ★ Respecto al porcentaje de **infiltración en SNC** encontramos un valor superior(40%) al que reporta la bibliografía, destacando **la importancia del estudio del LCR al diagnóstico preferentemente por CFM.**
- ★ Analizando los resultados de la **SV** vemos como **disminuye si, además de presentar infiltración en SNC, el BCR-ABL1 es positivo.**

¡MUCHAS GRACIAS!



Foto 1: Servicios del Laboratorio y Hematología del HEC, en el congreso de la SAH, octubre 2021.