

LINFOCITOSIS MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO: LA EXPRESIÓN DE CD38 AL DIAGNÓSTICO ES PREDICTIVA DEL TIEMPO AL PRIMER TRATAMIENTO

M.M. Osma¹, A. González Serna², J.M. Torregrosa¹, H. Cano², A. Fernández³, I. Sánchez Serrano⁴, A. Jerez¹, M.J. Moreno¹, E.J. Ortuño¹, V. Vicente¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia.

²Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor. Murcia. ³Fundación Hospital de Cieza. Murcia.

⁴Hospital Comarcal del Noroeste. Murcia

Introducción y objetivos: La linfocitosis B monoclonal (LBM) ha modificado el criterio diagnóstico de LLC, de tal manera que desde 2008 los nuevos criterios del NCI-WG/TWCLL establecen la diferencia entre ambas entidades en base a un umbral de linfocitos B de 5.000/uL en sangre periférica (S.P.). Dado que la elección de este valor no se basó en datos objetivos de resultados clínicos, algunos grupos cuestionan si este umbral es realmente predictivo de la evolución clínica en estadios iniciales de LBM/LLC. Planteamos el siguiente estudio intentando aportar información sobre este controvertido tema.

Pacientes y métodos: De una serie de 303 pacientes diagnosticados de LBM o LLC en el periodo 1990-2010, se seleccionaron aquellos (n=171) con criterio de LBM o LLC en estadio 0 de la clasificación de Rai (linfocitosis aislada, sin adenopatías, visceromegalias o citopenias). Se estudiaron factores pronósticos clínicos y biológicos (edad, sexo, parámetros del hemograma, beta2-microglobulina (B2M), expresión de ZAP70 y/o CD38, y alteraciones citogenéticas) al diagnóstico y analizamos su relación con la evolución de la enfermedad evaluando: estatus vital, duplicación linfocitaria y tiempo al primer tratamiento.

Resultados: De los 156 pacientes valorables con LBM o LLC estadio 0, el recuento absoluto de linfocitos en S.P. en el momento del diagnóstico fue predictivo de la necesidad de recibir tratamiento ($p < 0,0001$) y 10.000 (/uL) linfocitos totales fue el umbral capaz de identificar a los pacientes que requerían tratamiento de aquellos con enfermedad estable (AUC: 0.796, sensibilidad 78%, especificidad 63.5%; $p = 0.0001$). En base a este umbral dividimos a los pacientes en 2 grupos: Grupo A < 10.000 linfocitos (n=82) y Grupo B > 10.000 (n=74) en el momento del diagnóstico. No hubo diferencias en cuanto a edad, sexo, B2M, Hb, plaquetas, ZAP70, CD38 y alteraciones citogenéticas. Por contra, sí encontramos diferencias significativas entre ambos grupos respecto: duplicación linfocitaria durante el seguimiento (Grupo A vs B: 22 vs 28, $p = 0.0001$) y necesidad de tratamiento (Grupo A vs Grupo B: 9 vs 32, $p = 0.0001$), no así en cuanto a la supervivencia global (Grupo A vs Grupo B: 6 vs 15, $p = 0.16$). Cuando evaluamos los factores que predicen la necesidad de tratamiento en el Grupo A, que corresponde mayoritariamente a pacientes actualmente reclasificados como LBM, las variables que resultaron significativas fueron: recuento linfocitario (HR 1,0; 95% CI: 1.000-1.001; $p = 0.037$), expresión de CD38 (HR 5.74; 95% CI: 1.2-25.9; $p = 0.02$) y citogenética desfavorable (HR 11,0; 95% CI: 1.2-114.1; $p = 0.03$). Sin embargo, en el análisis multivariante sólo la expresión de CD38 mantuvo significación estadística (HR 16,04; 95% CI: 1.4-182.6; $p = 0.02$). Por último, la tasa estimada de progresión a LLC que requiere tratamiento entre los sujetos del Grupo A fue 1.4% por año.

Conclusiones: Nuestros resultados muestran que un conteo linfocitario de 10.000/uL es el umbral que predice el riesgo de transformación de LBM/LLC en una enfermedad activa que requiere tratamiento. Adicionalmente la expresión de CD38 también es un factor predictivo de esta transformación desde el mismo momento del diagnóstico.