

LOS INDIVIDUOS HOMOCIGOTOS PARA EL POLIMORFISMO BCL1 DEL RECEPTOR GLUCOCORTICOIDES (RG) TIENEN UNA MAYOR INCIDENCIA DE ENFERMEDAD DEL INJERTO CONTRA EL HUÉSPED (EICH) AGUDA GRAVE POSTRASPLANTE

M. Granell^a, A. Urbano-Ispizua^a, R. Artells^b, A. Navarro^b, A. Pons^b, S. Jansa^b, C. Martínez^a, F. Fernández-Avilés^a, M. Rovira^a, A. Gaya^a, E. Carreras^a, M. Monzó^b y E. Montserrat^a

^aServicio de Hematología, Hospital Clínic. ^bDepartamento de Anatomía, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona. Barcelona.

Introducción: El tratamiento de primera línea de la EICH aguda son los corticoides, los cuales realizan sus efectos biológicos a través del receptor de glucocorticoides (RG). Se ha sugerido que las diferencias individuales en la respuesta a los corticoides en enfermedades autoinmunes pueden ser debidas a polimorfismos en el intrón *bcl1* del gen *RG*. El objetivo del presente estudio es analizar la asociación de polimorfismos en *bcl1* del *RG* con la incidencia y la severidad de la EICH aguda.

Material y métodos: Se determinó el polimorfismo *bcl1* de *RG* situado en el nucleótido 646 en el intrón 2 mediante discriminación alélica, en 108 parejas donante-paciente sometidos a trasplante alogénico a partir de un hermano HLA idéntico en el Hospital Clínic de Barcelona. La mediana de edad de los pacientes fue de 40 años (extremos 17-61); el 42% eran mujeres. El 55% de los pacientes se encontraban en fase avanzada en el momento del trasplante. El acondicionamiento fue mieloablativo en el 63% de los casos y no mieloablativo en el 37% (fludarabina/busulfan o fludarabina/melfalan). La profilaxis de la EICH fue: ciclosporina (CsA)/metotrexate en el 77% de los casos, CsA/micofenolato en el 15%, CsA/prednisona en el 4% y CsA/alentuzumab en el 3%.

Resultados: Las frecuencias de los genotipos del polimorfismo *bcl1* del gen *RG* (C/C, C/G, G/G) fueron, respectivamente, 56%, 37% y 10% en los donantes, y 62%, 32% y 6% en los receptores. La mediana de seguimiento fue 38,7 meses (extremos 2,3-106,4) en los pacientes que sobrevivieron y 6,3 meses (extremos 0,2-30,4) en los pacientes que fallecieron. La supervivencia global fue del 47% (95%CI: 37-58) y la mortalidad relacionada con el procedimiento fue del 34% (95%CI: 23,8-45,2). La incidencia de EICH aguda grado I, II, III y IV fue, respectivamente, del 31%, 23%, 7% y 1%. Los pacientes homocigotos (G/G) para el polimorfismo *bcl1* de *RG* presentaron una mayor incidencia de EICH aguda III-IV (58% vs. 11%, log rank $p = 0,0002$). Se observó una tendencia a una mayor incidencia de EICH III-IV en los pacientes que se hallaban en fase avanzada (18% vs. 6%, log rank $p = 0,08$). En el análisis multivariado se incluyeron las siguientes variables: polimorfismos en *RG*, fase de enfermedad, y tipo de trasplante (de intensidad reducida vs convencional). Únicamente el genotipo *RG* mantuvo la significación estadística (RR 16, 95%CI 2,6-106, $p = 0,003$).

Conclusiones: Los pacientes homocigotos G/G para el polimorfismo *bcl1* de *RG* parecen tener un mayor riesgo de desarrollar una EICH aguda grave postrasplante. Este hallazgo puede servir para iniciar tratamientos precoces alternativos a los esteroides cuando aparezca esta complicación.