

ESTUDIO MULTICENTRICO RANDOMIZADO DOBLE CIEGO DE ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE EN NIÑOS ANEMICOS HIV+ TRATADOS CON ANTIRRETROVIRALES. Freigeiro D, Rendo P, Barboni G, Donato H, Drelichman G, Bologna R y el Grupo Argentino de tratamiento de la anemia en niños HIV+. Bio Sidus Hospitales Gutierrez, Elizalde y Garrahan. Buenos Aires, Argentina.

Objetivo: Evaluar la eficacia y la seguridad de la Eritropoyetina Humana Recombinante (rHuEPO) en el tratamiento de la anemia en niños HIV+ tratados con antirretrovirales. **Métodos:** Fueron incluidos 19 niños HIV+ con una edad media de 4,5 años (1 a 9) 8 de sexo masculino y 11 de sexo femenino tratados con Zidovudine, Dideoxycitidine, Dideoxynosina, solo o combinados. Ingresaron niños con hemoglobina (Hb) menor de 10,5gr% sin otras causas de anemia. Los pacientes fueron randomizados a recibir rHuEPO (Bio Sidus) (Grupo T) o placebo (Albúmina) (Grupo P) indistinguibles entre sí. La dosis inicial fue de 150UI/Kg tres veces por semana por vía subcutánea aumentando de a 50UI/Kg en igual forma hasta 250UI/Kg de acuerdo con la respuesta terapéutica. Los pacientes que alcanzaban 11,5gr% de Hb fueron considerados respondedores. Concluido el estudio, los pacientes del Grupo P recibieron rHuEPO (estudio abierto, Grupo A). No hubo diferencias iniciales entre el Grupo T y el P: Grupo T: n=9, Hto: 31,3%, Hb: 9,8gr%, Índice de producción reticulocitaria (IPR): 0,96, Ferritina: 223ng%, concentración de Eritropoyetina basal (EPO): 50±26mu/ml, Grupo P: n=10, Hto: 30,5%, Hb: 9,5gr%, IPR: 1,04, Ferritina: 262ng%, EPO: 68±53mu/ml. 2 pacientes fallecieron en los primeros 15 días, 1 de cada grupo y fueron evaluados en un análisis de intención de tratamiento. **Resultados** a los 30 días de tratamiento:

	Hto (%)	Hb (gr%)	Ferritina (ng%)	I.P.R.
Grupo T (n=9)	36,0	11,7	121	1,28
Grupo P (n=10)	31,7	9,8	348	0,77
D.S.	3	1,1	198	0,9
p	< 0,05	< 0,05	NS	< 0,05

El Grupo T tuvo una respuesta del 67% (5/9) y el Grupo P de 10% (1/10) (P < 0,02). Todos los pacientes del Grupo A respondieron al tratamiento. No se observaron efectos adversos en ambos grupos. **Conclusión:** La rHuEPO es efectiva y segura en el tratamiento de niños anémicos HIV+ tratados con antirretrovirales.

FARMACOECONOMIA: UN NUEVO FLAGELO DE PRONOSTICO IMPREDECIBLE?

Dr. CICCHETTI G.; TUR R., GELEMUR M.; BUNZEL S.; ZOPEGNO L.; RIVA E.;
MARIN G. Scio.de Hematología del HIGA "San Martín"-La Plata.

Los recursos destinados a la atención de la Salud han sufrido, en los últimos tiempos una preocupante disminución a nivel mundial. En este contexto el costo de las drogas antineoplásicas constituye un ítem que, por su monto, preocupa a quienes administran dichos recursos. La FARMACOECONOMIA globaliza en un solo término la problemática, emergiendo como una limitante a nuestra diaria tarea como Oncohematólogos. Por ésta, y otras razones que expondremos, nos parece de absoluta necesidad proponer una profunda, honesta y constructiva discusión del tema dada su innegable relación con la salud de nuestros pacientes. El plantear el análisis de los costos de distintos protocolos y de sus complicaciones, de los resultados de los mismos, de las dificultades operativas para acceder a los medicamentos, de la pérdida del rol protagónico del oncohematólogo en el tema en cuestión, y por sobre todo de las propuestas de solución que podamos elaborar EN CONJUNTO nos parece IMPOSTERGABLE.

3

ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1(EG) EN LA ARGENTINAAutores: Aggio, MC Fernández V.

Servicio de Hematología. HIGA Dr. J. Penna, 8000 Bahía Blanca.

Objetivo: Mostrar la epidemiología general de la EG en la Argentina. En 1990 se inició terapia de reemplazo enzimático en el país, y desde entonces numerosos médicos e instituciones ampliaron la casuística. En 1994 se distribuyó una planilla para obtener una base de datos nacional. Se registran 101 casos (50 hombres, 51 mujeres) con una edad media de: 17 años (rango de 2 a 57). Etnia: italianos 28.8 %, españoles 30.7 %, judíos ashkenazym 11.9 %, árabes 1.9 %, germanos 1.9 %, indios sudamericanos 6.9 %, mestizos 17.9 %. Lugar de residencia: Capital Federal 22.8 %, provincia de Buenos Aires 44.5 %, noroeste 8.9 %, centro y litoral 20.8 %, sur 3.0 %. Para 32 casos el fenotipo clínico fue: hepatoesplenomegalia (HE) 54 %, esplenomegalia(E) 3 %, lesiones óseas y HE 38 %, lesiones óseas y E 4 %. El perfil hematológico: anemia 13 %, trombopenia 6 %, anemia y trombopenia 39 %, pancitopenia 36 %, normal 6 %. Se dispone de genotipo en un limitado número de casos. Se tratan actualmente con glucocerebrosidasa 66 enfermos, en unos 20 centros hematológicos y pediátricos. Las dosis varían entre 60 U/kg. bimensuales a 2.5 U/kg. trisemanales.

Comentario: los perfiles étnico y geográfico reflejan con bastante fidelidad la distribución racial y poblacional del país, no observándose el predominio de judíos europeos encontrado en otros países. La eventual aparición de mutaciones desconocidas en indígenas autóctonos puede tener interés antropológico y fisiopatológico. Colaboraron: la Fundación Gaucher Argentina y médicos e instituciones involucradas cuya lista se acompañará.

4

TRASPLANTE AUTOLOGO DE MEDULA OSEA. EXPERIENCIA DEL GRUPO ARGENTINO DE TRASPLANTE DE MEDULA OSEA (GATMO).*Grupo Argentino de Trasplante de Médula Osea. Argentina.*

El trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) es ya una práctica frecuente en Argentina. Al momento del presente análisis se han reportado al registro del Gatmo 897 casos, con un ingreso estable en los últimos 3 años de alrededor de 200 trasplantes/año. La discriminación por patología de base es la siguiente: LNH 24.2%, EH 19.8%, LMA 16.6%, LLA 6%, MM 11.3%, Ca. mama 10.5%, tumores sólidos 8.4% y otros 3.2%. En los dos últimos años analizados (1995-96) se evidencia un incremento en el porcentaje de TAMO en Ca. mama (20%) y LMC (5%) con una disminución en LLA (2.1%). En este mismo período, prácticamente en todos los procedimientos se infundió precursores hematopoyéticos obtenidos desde la sangre periférica. La mortalidad relacionada al trasplante ha sido mayor en leucemias agudas (LLA 15.4% y LMA 12.8%) que en el resto de las patologías (LNH 6.1%, EH 8%, MM 6.3% y Ca. mama 4.7%). La sobrevida libre de eventos (SLE) a 2 años fue la siguiente: LMA 49% (IRC 53%, \geq 2RC 43%, p NS); LLA 26% (pediátrica 21%, del adulto 29%, p NS. La mayoría en \geq 2RC); LNH bajo grado 48%; LNH intermedio-alto grado 39% (IRC 69%, \geq 2RC 36% y sin RC al TAMO 21%, p < 0.001); EH 50% (\geq IRC 64%, sin RC al TAMO 21%, p < 0.001) y MM 34% (sobrevida global a 2 años: 65%). En Ca. mama como adyuvancia y LMC el tiempo de seguimiento es corto para análisis de SLE. En conclusión, el TAMO muestra resultados muy variables dependiendo de la enfermedad de base y de su status al TAMO, siendo estos promisorios en LMA, EH, LNH intermedio-alto grado y Ca. mama como adyuvancia y desfavorables en LLA. Mientras que en LNH bajo grado, LMC, MM, tumores sólidos y Ca. mama metastásico no es posible aún emitir conclusiones.

Esplenectomía en Enfermedades Linfoproliferativas Crónicas: presentación de 31 casos.

Agra M, Longordo F, Ciccioli M, Celebrin L, Marin C, Livio A, Boubeta H, Bezares R.

Policlínica Bancaria, Hospital "Dr. T. Alvarez", Hospital "Dr. E. Tornú". Buenos Aires.

Entre febrero de 1981 y mayo de 1997 se esplenectomizaron 31 pacientes con Síndrome Linfoproliferativo Crónico (SLC): 12 LLC, 6 LCV, 1 Linfoma linfocítico difuso, 2 Linfomas linfoblástico B, 2 Linfomas centrocítico nodular, 1 Linfoma centrocítico-centroblástico nodular, 1 Linfoma centrocítico-centroblástico difuso, 3 Linfomas de la zona marginal, 1 Linfoma del manto, 2 Linfomas linfoplasmocitoide. Las indicaciones para la esplenectomía fueron: citopenias o procesos autoinmunes 14/31 (45 %), terapéutica 5/31 (16 %), diagnóstica de enfermedad o transformación 8/31 (25,8 %), otras 4/31 (12,9 %). Post-esplenectomía alcanzaron Respuesta Hematológica Completa (clasificada con Hb > 11 gr/dl y plaquetas > 100 x 10³/l): 27/31 (87 %), Respuesta Hematológica Parcial (Hb > 11 gr/dl o plaquetas > 100 x 10³/l): 3/31 (9,6 %), Sin Respuesta: 1/31 (3,2 %). En el seguimiento posterior no requirieron tratamiento post-esplenectomía 15/31 (48,3 %) y 16/31 (51,6 %) requirió tratamiento por progresión de enfermedad (45 %) o transformación (6,4 %). No se observaron muertes en el período inmediato post-esplenectomía. Todos los pacientes recibieron vacuna antineumocócica, y a partir de 1994 triple esquema de vacunación, como así también profilaxis con Penicilina Benzatínica mensual. Cuatro de treinta y uno pacientes fallecieron entre 1 y 11 años post-esplenectomía (2 por progresión de enfermedad, 1 de causa infecciosa -Pneumocistosis-, 1 de causa cardiovascular). El resto de los pacientes (27/31 -87 %-) permanecen vivos post-esplenectomía.

El objetivo de esta presentación es recalcar el valor de la esplenectomía en pacientes con SLC con esplenomegalia y/o hiperesplenismo.

ANTICUERPOS ANTI- β_2 GLICOPROTEINA I Y NIVELES PLASMATICOS DE

C4bBP. Adamczuk Y, Forastiero RR, Martinuzzo ME, Carreras LO. Hematología, ICyCC, IICB, Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina.

La β_2 glicoproteína I (β_2 GPI) y la proteína de unión a C4b (C4bBP) pertenecen a la superfamilia de las proteínas que controlan el sistema del complemento. Los autoanticuerpos anti- β_2 GPI ($a\beta_2$ GPI) son factores de riesgo para las complicaciones clínicas del síndrome antifosfolípido (SAF). En un trabajo previo observamos que en pacientes con anticuerpos anticardiolipina (aCL) es frecuente la deficiencia adquirida de C4bBP y de proteína S. El objetivo de este trabajo es evaluar la relación entre la presencia de $a\beta_2$ GPI y la concentración plasmática de C4bBP. Se estudiaron 130 pacientes (77 mujeres y 53 hombres) con aFL. En 60 de ellos se detectó la presencia simultánea de anticoagulante lúpico (AL) y de aCL (IgG/IgM), en 44 sólo AL y en 26 sólo aCL. Se evaluaron 54 pacientes con SAF primario, 14 con SAF secundario a LES, 14 con LES sin SAF, 48 con misceláneas y 44 sujetos normales sanos. El diagnóstico de AL se realizó de acuerdo a los criterios del SSC de la ISTH y los aCL y $a\beta_2$ GPI (IgG/IgM) se ensayaron por ELISAs. Los niveles de C4bBP se midieron por método inmunológico (Liatest, Stago).

Grupo	n	C4bBP (%)	
		Media (IC 95%)	C4bBP <70%
Normal	44	94,7 (86,4-102,9)	2 4,5
$a\beta_2$ GPI(-)	73	85,7 (80,3-92,0)**	26 35,6
$a\beta_2$ GPI(+)	57	74,3 (67,1-80,5)*	31 54,4***

*p<0,005 [normal vs $a\beta_2$ GPI(+)], **p<0,05 [$a\beta_2$ GPI(-) vs $a\beta_2$ GPI(+)], ***p<0,05 [$a\beta_2$ GPI(-) vs $a\beta_2$ GPI(+)]

Concluimos que el descenso de los niveles de C4bBP en los pacientes con aFL está especialmente relacionado a la presencia de anticuerpos anti- β_2 GPI. Dada la homología estructural entre β_2 GPI y C4bBP (por la presencia de varios dominios sushi) y considerando los datos recientes de afinidad de la proteína S/C4bBP por la β_2 GPI, la deficiencia adquirida de C4bBP se debería a una mayor depuración de las proteínas del sistema proteína S/C4bBP inducida por los $a\beta_2$ GPI.

7

INDUCCION DE ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED EN TRASPLANTE AUTÓLOGO (ATMO).

Marín G., Porto A., Prates V., Napal J., Etchegoyen O., Bordone J., Morales V. y Milone J.
 Instituto de Trasplante de Médula Ósea (ITMO). Fundación Mainetti, La Plata.

OBJETIVO: obtener Enfermedad Injerto contra Huésped (EICH) en el trasplante autólogo de stem cells periférica (ATMO).

MATERIAL Y MÉTODOS: 40 pacientes fueron incluidos en un estudio randomizado para la inducción farmacológica de EICH. Los pacientes del Grupo A (23), recibieron 1 mg/kg/d de ciclosporina A (CSA) en forma intravenosa e interferon alfa 2b (IFN α 2b) 1.000.000 U/d en forma subcutánea (SC) - ambas drogas del día 0 al +28 - y GM-CSF 250ug/m²/d SC desde la reinfusión hasta el engraftment de neutrófilos ($1 \times 10^7/\text{mm}^3$). Los 17 pacientes incluidos en el grupo B sólo recibieron CSA y GM-CSF en igual tiempo y forma. La edad media de los pacientes fue de 34,7 años (7-57). Sus diagnósticos fueron Enfermedad de Hodgkin (EH) en 11 casos, mieloma múltiple (MM) 8, linfoma no Hodgkin (LNH) 8, Ca de mama (CM) 6, leucemias 6 (LMA 4, LLA 1, LMC 1) y seminoma (S) 1. Una biopsia de piel fue obtenida ante la presencia de rash o bien el día +21.

RESULTADOS: En el 61% de los pacientes del grupo A y en el 53% del grupo B, se realizó un diagnóstico de EICH (75% grado I, 25% grado II). Las biopsias fueron positivas en el 54,5% de EH, 75% de LNH, 37,5% de MM, 66,6% de CM, y 83,3% de las leucemias. El informe anatomopatológico mostró degeneración vacuolar de keratinocitos en la membrana basal y una infiltración molecular de epidermis profunda y dermis, predominantemente de linfocitos T CD4+. El tiempo medio de engraftment neutrófilos fue de 13,5 días (A: 13,4, B: 13,7) y 17,1 días (A: 16,7, B: 17,6) para la recuperación plaquetaria ($>25 \times 10^3/\text{mm}^3$). No se observaron diferencias significativas en la sobrevida libre de enfermedad (SLE) o la sobrevida global (SG) entre los pacientes con EICH y los demás pacientes sometido a ATMO convencional de nuestra Institución. Sin embargo excluyendo los MM por ser una patología aun considerada no curable; el grupo de pacientes con EICH tuvo una ventaja en la SG sobre los demás pacientes de 81% vs. 50% (P= 0.05).

CONCLUSIÓN: La inducción farmacológica de EICH en diferentes patologías oncohematológicas sometidas a ATMO es posible. Con excepción de los MM, la traducción de EICH autólogo en mayor sobrevida global fue posible para los pacientes de nuestro estudio.

8

CARACTERIZACIÓN INMUNOFENOTÍPICA DE LEUCEMIA AGUDA - ANÁLISIS DE 257 CASOS

G Lucero, N Luna, M Amoroso Copello, M Alcon Alvarez, D Caviglia, E Dibar, D Fantl, M Maklya, A Musso, E Nucifora, D Penchasky, A Precerutti, L Richard, I Santos, E Vinuales, B Kozlner.

Unidad de Investigaciones Oncohematológicas-ONCOLAB-Hospital Italiano-Hospital Francés-Hospital Militar-

Se fenotipificaron los blastos de 257 pacientes con Leucemia Aguda (LA) mediante citometría de flujo (Profile II) con anticuerpos monoclonales (HLA-DR, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD13, CD14, CD19, CD22, CD33, CD34). 195 pacientes fueron adultos (> 15 años) y 62 pediátricos (rango de edad :3 meses a 84 años). 149 casos (58,4%) correspondieron a LMA, 95 casos (36,9%) a LLA, 10 casos (4%) a LA bifenotípicas, y 2 casos (0,7%) a LA indiferenciada (LAI). La clasificación de LMA según FAB fue: M0: 16/150 (10,7%); M1: 43/150 (28,7%); M2: 24/150 (18,7%); M3: 11/150 (7,3%); M4: 28/150 (18,6%); M5: 14/150 (9,3%); M6: 3/150 (2,0%) y M7: 6/150 (4,0%) y 1 LA a mastoblastos: 1/150 (0,7%). De las 150 LMA 137 ((91,4%) corresponden a adultos y 13 a pediátricos (8,6%). En LMA la expresión de CD13 fue del 77% (115/148), CD33: 76% (113/148), CD14: 25% (37/147), HLA-DR: 76% (113/148), y CD34: 55% (72/130). La expresión atípica de antígenos linfoides fue del 18% (28/150): CD7: 21% (19/93); CD2: 4,1% (6/144); CD10: 1,3% (2/143) y CD19: 1,3% (2/148). Fenotípicamente las LMA-CD7+ fueron con más frecuencia HLA-DR+ y CD34+ que las LMA-CD7-. De los 95 pacientes con LLA 46 (48%) fueron adultos, y 49 (52%) fueron pediátricos. El 89,4 % fueron de línea B y el 10,6 % de línea T. La expresión de CD34 en LLA fue del 60% (43/73) en línea B y del 22% (2/6) en línea T. Los subtipos inmunológicos de LLA de línea B fueron: LLA de célula B temprana 10,6% (9/85); LLA común 85,9% (73/85) y LLA-B 3,5% (3/85). La expresión atípica de antígenos mieloides fue del 4,2% (4/95) correspondientes a: CD33+ 1 de 95 y CD13+ 3 de 95. Las LA bifenotípicas fueron: mieloides/linfoides T: 3 de 10; mieloides/linfoides B: 6 de 10 casos; y linfoides B/T: 1 de 10.

Una de las LA indiferenciadas fue positiva sólo a: CD34 y HLA-DR y la otra mostró un fenotipo (HLA-DR+, CD34+, CD13+ CD10+ MPO-, CD22c -CD3c-) que no permitió asignar linaje.

La expresión atípica fue más frecuente en LMA que en LLA. Los hallazgos aquí presentados son coincidentes con los descriptos en la literatura.

BAJA INCIDENCIA DE ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED AGUDA (EICHA) EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE ALOGÉNICO DE MÉDULA ÓSEA. Autores García, J.J., Abichain, P., Berretta, A., Jarchum, G., Brocca, C., Minoldo, D., y Palazzo, E. Programa de trasplante de médula ósea. Hospital Privado - Centro Médico de Córdoba.

La incidencia de EICHA oscila entre 10 a 50% de los pacientes sometidos a trasplantes alogénicos de médula ósea a partir de donantes histoidénticos dependiendo de diferentes factores. Se estudió la población de pacientes sometidos a trasplante desde 9/92 al 5/97. En ese período se evaluaron 28 pacientes que fueron trasplantados por diferentes neoplasias hematológicas (8 LMA, 3 LMC, 3 SMD, 7 LLA, 4 AA, 1 MM, 2 LNH) a partir de donantes histoidénticos. 24 fueron condicionados con BU-Cy, ± Etopósido, 4 con SAL y CFM y 1 con CBV, 14 fueron trasplantados con donante del sexo opuesto (6 donantes masculinos-receptor femenino, 8 donantes femeninos-receptor masculino). La edad media fue 19 años (4-37). Todos fueron trasplantados en habitación con flujo laminar. Como tratamiento de profilaxis de EICHA 7 recibieron Ciclosporina (Cx) y 21 Cx más MTX en un curso corto. Todos recibieron gammaglobulinas EV desde el día -1 hasta el día +120 200 mg./kg. en forma semanal y factores estimulantes de colonias 5 mcg./kg./día desde el día +1 hasta reconstitución granulocítica. Los pacientes fueron evaluados para la presencia (grado 2-4) o ausencia (grado 0-1) de EICHA. Todos tienen un seguimiento mayor de 100 días postrasplante. Un paciente (3,5%) presentó EICHA cutáneo grado III que cedió rápidamente con la administración de esteroides EV. Los 27 restantes (96,5%) no presentaron evidencia de EICHA. Ninguno falleció como consecuencia de EICHA. Creemos que esta baja incidencia de EICHA podría estar relacionada al uso de gammaglobulinas EV semanales hasta el día +120 postrasplante y a las características de la población de pacientes trasplantados.

SINDROME DE ENGRAFTMENT EN TRASPLANTE HEMATOPOYETICO AUTOLOGO (THA). Zylberman, M.; Foncuberta, C.; Dictar, M.; Verón T, Irrazábal, C.; Sánchez Avalos, J.C. y Kusminsky, G. Unidad de Trasplante de Médula Osea, Instituto Alexander Fleming. Buenos Aires.

Introducción: La disfunción multiorgánica sin documentación microbiológica que aparece en relación a la recuperación hematopoyética en pacientes sometidos a THA, se conoce recientemente como síndrome de engraftment (SE). Algunos autores han relacionado su aparición con el número de CD34 infundidas o con el ascenso brusco de leucocitos. La incidencia de este síndrome varía de acuerdo a su diagnóstico como entidad única (8%) ó asociada a infección y/o a enfermedad injerto contra huésped en los trasplantes alogénicos (45%). Las características clínicas son: fiebre sin demostración de causa infecciosa y sin respuesta a antimicrobianos, aumento de peso/edemas, derrame pleural, infiltrados pulmonares, rash cutáneo, ictericia y disfunción renal. **Material y Métodos:** Entre junio de 1994 y mayo de 1997 se realizaron en nuestra Unidad 165 TAMO. Seis pacientes (p) (3%), fueron interpretados como SE puros, ó sea sin acompañarse de infección documentada. Un dos de ellos, la enfermedad de base era Enfermedad de Hodgkin, dos cáncer de mama, uno cáncer de ovario y el restante linfoma no Hodgkin. Los seis p. tuvieron fiebre, siendo la media de aparición el día +11, cinco p. tuvieron edemas, ictericia y disfunción renal, siendo las medias de aparición el día +13, +18 y +17, respectivamente. Cuatro p. tuvieron infiltrados pulmonares (+11) y rash cutáneo (+18), dos de cuyas biopsias eran compatibles con toxidermias. Tres p. tuvieron derrame pleural (+14), siendo trasudado el líquido en el único caso que se estudió. Un p. tuvo derrame pericárdico. La media de PMN el día previo a la aparición de la fiebre fue de $280 \times \text{mm}^3$ (100-600). La media de recuperación de PMN fue de 11 días (9-13), similar al grupo sin SE. La celularidad infundida fue de $6,1 \times 10^6/\text{kg}/\text{CID} 34$ (3,5-9,5) similar al grupo sin SE. Tres p. requirieron asistencia respiratoria mecánica (ARM) y dos de ellos fallecieron sin tratamiento esteroideo. Tres p. fueron tratados con 1mg/kg/ de metilprednisolona y evolucionaron rápidamente a la mejoría, con desaparición de la fiebre en 24 hs. Una p. fue tratada con pulsos de 15 mg/kg/ de metilprednisolona y fue rescatada de ARM en 72 hs. Todos los p. se hallaban en tratamiento con antibióticos y anfotericina al comenzar el tratamiento esteroideo. **Conclusión:** El SE debe ser tenido en cuenta ante una disfunción multiorgánica que no responde a tratamiento antimicrobiano. Los esteroides son una arma terapéutica fundamental para su tratamiento.

11

TRASPLANTE DE MEDULA OSEA (TMO) EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CHAGAS : SEGUIMIENTO Y TERAPEUTICA PREVENTIVA DE LA REACTIVACION

Verón M.T., Sinagra A., Dictar M., Luna C., Dengra C., De Rissio A., Bayo R., Ceraso D., Segura E., Riarte A., Koziner B. *Unidad de Trasplante de Medula Osea y Servicio de Infectología y Microbiología Clínica de Clínica Independencia e Instituto Nacional de Parasitología Dr Mario Fatała Chabén. Buenos Aires.

La Tripanosomiasis Americana, Enfermedad de Chagas, es una zoonosis endémica que afecta aproximadamente 3.000.000 de personas en Argentina. Presentamos 6 pacientes con enfermedad de Chagas sometidos a TMO. Cuatro pacientes recibieron trasplante autólogo(AUTO), 2 linfoma no Hodgkin, 1 leucemia linfoblástica aguda y 1 mieloma múltiple. Dos pacientes con leucemia mieloide aguda y leucemia mieloide crónica recibieron trasplante alogénico(ALO). Uno de los donantes también tenía enfermedad de Chagas crónica. A todos los pacientes se les extraían semanalmente muestras de sangre periférica para la detección de parasitemia por el método de Strout y hemocultivo, y realización de serología por inmunofluorescencia indirecta, ELISA y hemaglutinación indirecta, desde el inicio de la quimioterapia hasta el día +60 en AUTO y durante la inmunosupresión farmacológica en ALO. Ninguno de estos pacientes recibió profilaxis antiparasitaria. Solo en un AUTO se detectaron trypomastigotes en el día - 4 de la infusión de médula ósea sin síntomas de reactivación por lo que se indicó tratamiento preventivo con benzidazol 5-8 mg/kg/día durante 30 días. La parasitemia se negativizó rápidamente. El examen de xenodiagnóstico al final del tratamiento fue negativo. Ninguno de los otros pacientes mostró signos o síntomas de reactivación ni parasitemia asintomática. **Conclusiones:** 1) la enfermedad de Chagas crónica debería ser investigada en todos los pacientes y donantes debido a que podría reactivarse durante el período de neutropenia e inmunosupresión 2) el seguimiento y control semanal con Strout y hemocultivos fueron suficientes y seguros para la detección precoz de la parasitemia en pacientes serológicamente reactivos 3) el tratamiento preventivo con benzidazol durante la neutropenia fue efectivo, seguro y no presentó reacciones adversas 4) esta estrategia de seguimiento podría evitar la profilaxis de rutina con drogas potencialmente mielotóxicas.

12

Detección de la antigenemia para citomegalovirus (Ag. CMV) post-trasplante alogénico de médula ósea (TAMO)

Salgueira C., Feldman L., Milovic V., Drellichman G., Freigeiro D., Requejo A., Jaimovich G., De Cristofano M., Altclas J. Instituto de Criopreservación y Trasplante de Médula Osea. Antártida Hospital Privado. Laboratorio de virología. Hospital Italiano. Buenos Aires.

Se han propuesto varias estrategias para la prevención de la enfermedad por citomegalovirus post-TAMO. Las dos más difundidas son: 1- Quimioprofilaxis en los pacientes (ptes) sero-positivos y 2- Tratamiento precoz ante la aparición de Ag. CMV positiva. Con el objetivo de prevenir esta grave complicación infecciosa y evitar el uso universal de drogas con potencial efecto mielodepresor se incluyeron en el estudio 33 ptes consecutivos sometidos a TAMO en los cuales se monitorizó Ag. CMV en forma seriada entre agosto de 1993 y noviembre de 1996. La determinación de la Ag. CMV, mediante la técnica de inmunofluorescencia para la proteína pp 65, se realizó en forma semanal a partir del engraftment mieloide y hasta el día + 120, considerando día 0 al del trasplante. Aquellos ptes que presentaron determinaciones positivas fueron tratados con ganciclovir a dosis de 10 mg/kg/d durante por lo menos 2 semanas o hasta la negatividad de la Ag. CMV y luego a 5 mg/kg/d trisemanal hasta el día +120. La edad media de los ptes fue de 21.5 años (DS:12.9). Enfermedad de base (n ptes): LMC (13), LLA (10), LMA (4), A. Fanconi (3), LNH (1), MM (1), talasemia (1). Todos los ptes fueron seropositivos para CMV. Dieciocho de los 33 (54.5%) ptes desarrollaron GVHD aguda, grado I (6), Grados II, III y IV (12). En 10 ptes (30.3%) se detectó positividad para Ag. CMV entre los días +26 al +102 (media 57.2 d). Ninguno de los ptes con Ag. CMV negativa ni aquellos con Ag. CMV positiva que realizaron tratamiento desarrollaron enfermedad por CMV.

Conclusiones: La profilaxis antiviral rutinaria no estaría justificada en nuestra población de ptes con TAMO. El monitoreo semanal de la Ag. CMV y el tratamiento de aquellos ptes con determinaciones positivas resultó un método eficaz para prevenir la enfermedad por CMV.

Factibilidad del uso de heparina de bajo peso molecular como profilaxis de la enfermedad venooclusiva del hígado en el trasplante de médula ósea. (VOD)

V.Milovic, G.Jaimovich, S.Brioschi, A.Requejo, J.Atclas, L. Carreras, C. Falcón, M. Martinuzzo, L. Feldman, Instituto de Criopreservación y Trasplante de Médula Ósea, Antártida Hospital Privado, Serv de Hematología, I.C.Y.C., Fundación Favaloro.

La infusión continua de bajas dosis de heparina no fraccionada ha sido utilizada por varios grupos como una medida profiláctica para evitar el desarrollo de VOD. Los resultados han sido, hasta la fecha, controvertidos. La reducida incidencia de plaquetopenia inmunológica, con el consiguiente menor riesgo de sangrado y requerimiento transfusional plaquetario, reportados con el uso de la heparina de bajo peso molecular, así como la mayor biodisponibilidad, lo que permite su administración subcutánea 1 o 2 veces al día, nos llevaron a evaluar la factibilidad de su uso en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea. Entre septiembre de 1996 y abril de 1997, 23 pacientes sometidos a trasplante (autólogos: 13, alogénicos: 10), fueron tratados con parnaparina (Tromboparine, Lab Inmuno), 3200U día, administrada por vía sc 1 vez al día, desde el día -7 hasta el +30 posttrasplante o el alta. La actividad anti Xa fue controlada los días -7, 0, +7, +14 y +21. La edad media fue de 30 años (rango 8-54 a). Se evaluó diariamente: hematomas en el sitio de la aplicación, otras manifestaciones de sangrado y necesidad de suspensión de la heparina. Los resultados fueron comparados con los observados en el grupo control histórico (grupo B).

Resultados: 1 de 19 ptes (5.2%) evaluables del grupo A desarrolló VOD, versus 12 ptes (24%) del grupo B. Eventos hemorrágicos: 5 ptes (25%) grupo A, que obligó a la suspensión de la heparina por una media de 3 días (2-5 d) en 3 ptes (20%) del grupo B. (p 0.745). Hematomas en el sitio de aplicación: se observó en el 95% de los ptes. Recuperación plaquetaria: día de plaquetas > 25 / ul, fue: grupo A: media d + 14 (9-40d) grupo B: media d + 21 (11-28d) (p 0.001); requerimiento transfusional plaquetario: grupo A: media 5 U (0-39U), grupo B: media 8U (2-31 U) (0.007). La media de actividad anti Xa (U anti Xa/ml) fue 0.36(0 - 1). Estos valores no correlacionaron con los eventos hemorrágicos.

Conclusiones: si bien un número mayor de ptes debe ser evaluado para establecer el beneficio del uso de parnaparina como profilaxis de la VOD en el trasplante de médula ósea, consideramos que su administración fue bien tolerada, no aumentando el riesgo de hemorragias ni el requerimiento transfusional.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD VENO-OCCLUSIVA DEL HIGADO (VOD) POST-TRASPLANTE DE MEDULA OSEA CON ACTIVADOR TISULAR DEL PLASMINOGENO (rh-TPA) Y HEPARINA.

G. Jaimovich, V. Milovic, A. Requejo, S. Brioschi, L. Feldman, Instituto de Criopreservación y Trasplante de Médula Ósea, Antártida Hospital Privado, Buenos Aires.

La VOD es una de las más serias complicaciones del tratamiento con altas dosis de quimioterapia. Este síndrome, caracterizado por ictericia más hepatomegalia dolorosa y/o aumento inexplicado de peso es el resultado del daño endotelial, oclusión microtrombótica vascular y la consecuente injuria que sufre la zona 3 del acino hepático. La VOD ha sido reportada en más de la mitad de los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea con una mortalidad del 39 % de los afectados. Desde abril de 1993 hasta abril de 1997, 5 pacientes con una edad media 23.2 a. (12-33) 2 LMC, 2 LLA, 1 sarcoma, sometidos a trasplante de médula ósea y complicados por VOD severa fueron incluidos en el estudio. El tratamiento consistió en la infusión IV de rh-TPA (Actylise R) a 10 mg/D por 2 días consecutivos y un segundo curso de 2 días de tratamiento con rh-TPA a 25 mg/D solo administrado si luego de 24 hs. de la última dosis de 10 mg. no se evidenciaba una clara mejoría. La heparina se administró desde el inicio del rh-TPA a dosis de 100 U/ kg/D en infusión IV de 24 hs. Se consideró respuesta a la terapéutica la disminución de la bilirrubina a valores menores al 50% de los registrados al inicio del tratamiento con rh-TPA. Los pacientes fueron transfundidos con concentrados plaquetarios hasta lograr un umbral plaquetario de > 25.000/ μ l y según necesidad con plasma fresco hasta lograr un TP = 60%. Entre el día del trasplante y el del diagnóstico de VOD transcurrió una media de 11.8 D (6-24). El valor medio de bilirrubina total al diagnóstico fue de 6.88 mg.% (4.9-8.12) y la media del porcentual de aumento de peso con respecto al basal fue del 5.86% (1.8-8). El tratamiento se inició en una media de 15 D post-trasplante. Cuatro pacientes recibieron el total del esquema y requirió solo las 2 primeras dosis por presentar rápida respuesta. Cuatro de los 5 pacientes respondieron al tratamiento en una media de 6 D (2-11). Un paciente presentó una hemorragia en el SNC 48 hs. después de recibir la 4 dosis de rh-TPA. En base a los datos expuestos, el tratamiento de la VOD con rh-TPA y heparina sería beneficioso y dicho tratamiento debería iniciarse en forma previa al deterioro multisistémico que conlleva esta gravísima complicación.

15

COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA (TMO), RELACIÓN CON-STATUS INFECTOLÓGICO PRETRASPLANTE.

Cobos M., Cecchini E., Bordone J., Napal J., Milone J.
Instituto de Trasplante de Médula Osea. (ITMO). Fundación Mainetti. La Plata.

Algunas infecciones previas al trasplante pueden reactivarse durante el mismo, lo cual hace necesario conocer el estado infectológico del paciente previamente.

OBJETIVO: Conocer el status infectológico previo al trasplante y su relación con infecciones posteriores.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó evaluación serológica e infectológica de los pacientes bajo régimen de trasplante de médula ósea, relacionándolos con infecciones posteriores.

RESULTADOS: Se evaluaron 143 trasplantes: 88 ATMO y 55 TMO. Se determinó el estado infectológico pretrasplante (pre) y las reactivaciones (reac.) posteriores:

		CMV	HCV	HBs	HBc	Huddleson	Chagas	Toxo	VCA EB	HSV I	HSV II	VDRL	Aperg.	TBC	Pseudo monas
		Ac	Ac	Ag.	Ac.		TIF	TIF		Ac	Ac				
ATMO	Pre	61	1	2	3	2	1	44	75	78	74				2
	N° reac.	7													1
TMO	Pre	47		1	1	1	3	37	49	47	47	1	2	1	
	N° reac.	12						1	1					1	

CONCLUSIONES: La reactivación más frecuente fue CMV en ambos tipos de trasplante, sin mencionar localizaciones mucosas de Herpes simplex. La infección por pseudomonas se reactivó un año después de la infección original. Se presentó una encefalitis por toxoplasmosis. Epstein Barr se manifestó como Hepatitis colestática. En el caso de TBC se ignoraba el antecedente y no se realizó profilaxis. Se presentaron 2 Herpes simplex diseminados. Las hepatitis no reactivaron. No se detectaron HIV (+).

16

TRASPLANTE ALOGENEICO DE MEDULA OSEA (TMO). EXPERIENCIA DEL GRUPO ARGENTINO DE TRASPLANTE DE MEDULA OSEA (GATMO).

Grupo Argentino de Trasplante de Médula Osea. Argentina.

El TMO se realiza en Argentina desde 1986 con una frecuencia progresivamente creciente. Al momento del presente análisis se han reportado al registro del Gatmo 365 casos. La discriminación por patología de base es la siguiente: LMC 32.3%, LMA 21.9%, LLA 19.5%, AAS 12.3%, MDS 3.8%, MM 1.6% y otras 8.6%, estos porcentajes se han mantenido estables en el tiempo a diferencia de lo sucedido con el trasplante autólogo de médula ósea. Se analizaron la sobrevida libre de eventos (SLE) por Kaplan-Meier a 2 años: LMC 46% (1^{er} fase crónica 54%, fase acelerada-crisis blástica 27%, p 0.008) (< 1 año desde el diagnóstico 68%, > 1 año 45%, p 0.013, excluyendo fase acelerada-crisis blástica); LMA 40% (IRC 60%, ≥ 2RC 21% y sin RC al TMO 19%, p 0.003); LLA 20% (pediátrica 22% y del adulto 19%, siendo no comparables por diferente status al TMO) y AAS 62%. El n° de casos es aún insuficiente para calcular SLE en MDS, MM, hemoglobinopatías, inmunodeficiencias y metabolopatías. Se pueden mencionar como tendencias actuales en Argentina las siguientes: utilización de triple asociación (ciclosporina A + metotrexate + corticoides) como profilaxis de enfermedad injerto contra huésped; mantenimiento prolongado de la ciclosporina post-TMO en AAS; protocolo ciclofosfamida + GAL en AAS y un uso creciente de precursores hematopoyéticos de sangre periférica. Se han realizado algunos pocos trasplantes con sangre de cordón umbilical, en su mayoría no relacionados.

En conclusión, el TMO mostró buenos resultados en LMC 1^{er} fase crónica temprana, LMA IRC y AAS (aún politransfundidos) mientras que llama la atención el bajo porcentaje de SLE en LLA. La recaída fué la primer causa de muerte en LLA post-TMO, lo cual podría significar la necesidad de mejorar la elección de los regímenes condicionantes utilizados (por Ej. ¿incluir irradiación corporal total y/o VP-16?).

TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA (TMO) EN APLASIA MEDULAR SEVERA (AAS).

Autores: Bullorsky E.O; Bonduel M; Shanley C; Figueroa C; Stemmelin G; Del Pozo A; Ceresetto J; Delfino S; Puppo M; Sackman Muriel F.

Hospital Británico de Buenos Aires y Hospital de Pediatría J. Garrahan.

La AAS es una grave enfermedad hematológica, con alta mortalidad y para la cual el TMO es el mejor tratamiento en pacientes pediátricos y en adultos jóvenes. Se reconocen como factores de riesgo para el rechazo o fallo del injerto (excluyendo disparidad HLA) el número de transfusiones pre-TMO, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico al TMO y la presencia de infecciones en el pre-TMO inmediato.

OBJETIVO: analizar la experiencia de TMO en AAS, describiendo los factores de riesgo para esta serie y su sobrevida libre de enfermedad post-TMO.

MATERIAL Y METODOS: veinte (n=20) ptes., 8 adultos y 15 niños, con edad promedio de 15.2 años (4-41) fueron sometidos a TMO con donante hermano HLA-idéntico en 19/20 y gemelar en 1/20, con diagnóstico de AAS idiopática en 16/20, post-hepatitis en 2/20 y anemia de Fanconi en 2/20. El tiempo promedio del diagnóstico al TMO fué de 9.2 meses (1-36) en 19/20 ptes., y 1 pte. con diagnóstico de Fanconi conocido desde el nacimiento. - 19/20 ptes. eran politransfundidos: 36 trans./pte. (1-242). El régimen condicionante pre-TMO consistió en la asociación ciclofosfamida (CY) + globulina antilinfocitaria (GAL), y la prevención de GVHD se realizó con ciclosporina A asociada a corticoides o metotrexate. - 3/20 ptes. tuvieron infecciones severas pre-TMO inmediato.

RESULTADOS: 1 pte. falleció al día +10 por sepsis. Los 19 restantes mostraron injerto funcionante ("engraftment" completo en 18/19 e incompleto en 1/19). Los tiempos hasta la recuperación de PMN 500 y 1500 y plaquetas 25.000 y 50.000 /mm³ fueron de 12, 14.7, 17.5 y 21.7 días respectivamente. Ninguno de los 19 ptes. sobrevivientes > 21 días post-TMO presentó rechazo de injerto. La incidencia de GVHD agudo fué de 22.2% (4-18 ptes. evaluables), con formas leves y resolución completa. 4/17 ptes. evaluables presentaron GVHD crónico, severo en 1 de ellos. - 3/20 ptes. (15%) fallecieron en los días +10, +58 y +178, siendo las causas de muerte sepsis, fallo multiorgánico y GVHD crónico respectivamente. El 85% de los ptes. (17/20) están vivos, con una mediana de sobrevida libre de enfermedad de 27.8 meses, sin mielodisplasia secundaria, con actividad hematopoyética normal y con excelente calidad de vida.

CONCLUSIONES: El TMO mostró ser un excelente tratamiento para ptes. con AAS, teniendo en cuenta que la mayoría de ellos pertenecían a grupo de mal pronóstico por las transfusiones recibidas pre-TMO. No se observó rechazo de injerto o recaída de AAS, por lo que evaluamos que la combinación de CY+GAL en el régimen condicionante pre-TMO es muy efectiva.

FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS GRANULOCITO-MACROFAGO (GM-CSF) POST-TRASPLANTE ALOGENEICO DE MEDULA OSEA (TMO).

Stemmelin G.R; Shanley C.M; Ceresetto J.M; Puppo M; Sbdar C; Lopez I; Contino A; Lopez M y Bullorsky E.O. Unidad de TMO. Htal. Británico de Bs. As.

OBJETIVO: Evaluar la utilidad del GM-CSF post-TMO. **MATERIAL Y METODOS:** Se analizaron 28 ptes; 8 recibieron GM-CSF 5 µg/kg/d s.c. (Grupo GM) desde el día +1 post-TMO hasta alcanzar más de $1 \times 10^9/L$ neutrófilos (ANC) y 20 no recibieron ningún factor estimulante (Grupo NoGM). Según enfermedad de base, G-GM: 8 LLA y G-NoGM: 4 LLA, 15 LMA y 1 MDS. En todos los casos se utilizó médula ósea de hermano HLA-idéntico, el régimen condicionante fué la asociación de busulfán, ciclofosfamida y VP-16 (BuCyVP16) y la profilaxis de enfermedad injerto contra huésped (GVHD) fué la asociación de ciclosporina A + prednisona. Los datos numéricos son expresados en media. **RESULTADOS:** Ambos grupos fueron comparables en sexo, edad y n° de células nucleadas (CN) infundidas. En la siguiente tabla se muestra diferentes parámetros de recuperación hematopoyética:

	G-GM	G-NoGM	p*
ANC 0.1 ^a	+8.1 ^b	+8.7	NS
ANC 0.5 ^a	+10.6 ^b	+11.9	NS
Plaquetas 25 ^a	+11.7 ^b	+11.6	NS
Plaquetas 50 ^a	+26.2 ^b	+16.5	0.04
Fiebre > 37.8 °C	7.1 ^c	4.2	0.03
Transf. plaquetas	6	5.6	NS
Transf. GR	1.1	1.4	NS
Día de alta	25.8	21.9	NS
Médula ósea día +21	27.5 ^d	34.6	NS

^a $\times 10^9/L$. ^b Día post-TMO. ^c Días. ^d % de celularidad por biopsia. * Mann-Whitney U test.

Sólo 1 pte. (G-NoGM) no presentó "engraftment". No se detectó correlación entre las CN infundidas y los parámetros de recuperación hematopoyética (test Spearman r). La incidencia de GVHD aguda no fué estadísticamente diferente entre ambos grupos (test Fisher). Con un seguimiento medio de 30.1 meses y un mínimo de 7.1 meses para ptes. vivos, la SLE a 3 años por K-M fué de 62% para el G-GM y 65% para el G-NoGM (p NS, log rank). **CONCLUSION:** 1) El GM-CSF no aceleró la recuperación hematopoyética en ptes. acondicionados con BuCYVP16 y sin metotrexate en la profilaxis de GVHD. 2) En esta serie la recuperación de la citopenia post-TMO fué rápida utilizando sólo M.O. como fuente de progenitores hematopoyéticos.

19

EFFECTIVIDAD DE QUIMIOTERAPIA DE RESCATE EN PACIENTES CON LINFOMAS SOMETIDOS A TRASPLANTE AUTOLOGO: COMPARACION DE 2 ESQUEMAS G. Milone, I. Fernández, C. Corrado, G. Remaggi, S. Pavlovsky. FUNDALU - Buenos Aires, Argentina. Entre Julio de 1991 y Junio de 1997 se evaluaron 50 pacientes (pts) con linfoma no Hodgkin de grado alto e intermedio con esquema ICE (30 pts): ifosfamida 6000 mg/m², carboplatino 600 mg/m² y etopósido 600 mg/m² o ESHAP (20 pts): etopósido 300 mg/m², metil prednisolona 2 g, citosina arabinosido 4 gr/m² y cis-platino 100 mg/m² y 23 pts con enfermedad de Hodgkin que recibieron ICE (14 pts) ó ESHAP (7 pts). El número medio de ciclos recibidos fue de 2 (rango 1-4). Las respuestas fueron definidas como: remisión completa (RC), remisión completa indeterminada (RCI) y remisión parcial (RP). Las características de los pts y sus respuestas de acuerdo al esquema recibido se detallan a continuación:

Enf. / # Pts Esquema	Linfoma no Hodgkin / 50		Enfermedad de Hodgkin / 23	
	ICE	ESHAP	ICE	ESHAP
# Pts	30	20	14	7
x Edad (años)	47	48	30	25
RC (%)	12 (40)	8 (40)	10 (71)	5 (71)
RCI (%)	10 (33)	7 (35)	1 (7)	-
RP (%)	8 (27)	5 (25)	3 (22)	2 (29)

Estos resultados demuestran que en los pacientes quimiosensibles la utilización de ICE ó ESHAP produce el mismo índice de respuestas pre-trasplante en pacientes con LNH GA/I y EH.

20

ALTAS DOSIS DE QUIMIOTERAPIA (ADQ) CON RESCATE DE CELULAS PROGENITORAS AUTOLOGAS (CPA) EN MIELOMA MULTIPLE (MM). Corrado C, Pavlovsky S, Milone G, Fernández I, Martínez Rolón J, Pizzolato M, Bragantini G, Desmery P, Juni M, Lastiri F. FUNDALU. Buenos Aires.

OBJETIVO : Evaluar ADQ con rescate de CPA en pacientes (pts) con MM en cuanto a toxicidad, respuesta, sobrevida libre de eventos (SLE) y sobrevida (SV). **METODOS :** Entre 4/92 y 12/96, ingresaron 50 pts, evaluados a 3/97. Seguimiento medio :22 meses (rango 2-58). Edad mediana (M): 53 años (33-68). Masculino : 23 pts. MM IgG 27 (54%); IgA 12 (24%); Bence Jones : 7 (14%); no secretor 4 (8%). Dos pts en remisión completa (RC), 42 en primera remisión parcial (RP), 3 en 2°RP, 2 fase estable y 1 en progresión. Seis pts recibieron médula ósea (MO) y sangre periférica (SP), y 44 pts SP. Condicionamiento : Melfalan (MEL) 200 mg/m² en 2 días (26 pts) y Busulfan 16 mg/kg vo +Ciclofosfamida 120 mg/kg ev (BUCI) (24 pts). Células mononucleares infundidas (M) : 5.3x10⁸/kg (3.9-20.6) en pts con MO+SP, y 5.6x10⁸/kg (2.9-21.7) en pts con SP. Células CD34+ (M) :17.5x10⁶/kg (3.7-29-7) y 9.4x10⁶/kg (0.2-112) respectivamente. Días neutrófilos >1.0x10⁹/L (M) :13 (8-37), y plaquetas >25x10⁹/L : 17 (8-287). **RESULTADOS :** De 47 pts evaluables, 21 (45%) obtuvieron RC, 13 (28%) RP, 8 (17%) no respondieron, y 5 (11%) fallecieron con relación al procedimiento (MRT) : 3 por EVOH y 2 por sepsis. La SLE y SV a 24 m fue de 33 y 63% respectivamente. Los pts con <1 año de tratamiento previo tuvieron 54% de RC, vs 33% para los de >1 año ; aquellos con MEL tuvieron 58% de RC, vs 29% para BUCI, y SV a 24 m de 85% vs 53% respectivamente (p=0.05). **CONCLUSION :** ADQ con rescate de CPA indujo un 45% de RC con mortalidad aceptable (11%). MEL mejoró la RC y SV. El tratamiento temprano mejoró la RC, aunque no la SV. La SLE y SV a 24 m fue de 33 y 63% respectivamente.

COMPORTAMIENTO DE LAS CELULAS CD34+ EN LAS FERESIS DE GRANDES VOLUMENES EN (LGV) DONANTES PEDIÁTRICOS PARA TRASPLANTE ALOGÉNICO DE CELULAS PROGENITORAS PERIFÉRICAS (CPP). *Niborski R, Aversa L, Kohan A, Freigeiro D, Drelichman G, Gamboni M, Sapia S, Santarelli MF, Sánchez Avalos JC, Foncuberta MC y Kusminsky G. Unidad de Trasplante de Médula Ósea, Instituto Médico Alexander Fleming, Servicio de Anatomía Patológica, Sanatorio Mater Dei, Buenos Aires.*

En el presente estudio se han evaluado en forma prospectiva los cambios en el número absoluto de células CD34+ en sangre circulante y en el producto final recolectado en diez niños donantes de CPP y médula ósea para trasplante alogénico. **Métodos:** Se analizan 10 procedimientos de LGV en 10 niños, media de edad 8.1 años \pm 2.3, peso 31.6 \pm 8.9, volemia estimada 2.3 lts \pm 0.6. Se midió el número absoluto de CD34+ por citometría de flujo en condiciones basales, y a la 2da, 4ta y 6ta volemia en el donante y en el producto recolectado. Los resultados fueron analizados y comparados con el test de Wilcoxon para muestras apareadas. La movilización de los donantes se realizó con G-CSF en dosis de 5 ug/kg/día. La feresis se realizó el día 4 y la recolección de médula el día 5. En un solo caso fue necesario la colocación de un cateter central. **Resultados:** Se procesaron en todos los casos 6 volemias. El procedimiento fue tolerado y solo se presentaron manifestaciones clínicas de hipocalcemia leve que revirtieron con la administración de gluconato de calcio EV. Los valores de CD34+ en el donante $\times 10^6$ /kg fueron: basal 1.85, en 2da volemia 1.08, 4ta volemia 0.77 y 6ta volemia 0.80. En el producto recolectado fueron: 2da volemia 2.05, 4ta volemia 4.12, y 6ta volemia 6.16. Comparados los resultados en el donante: basal vs 2da volemia p 0.0051, basal vs 4ta volemia 0.0077, basal vs 6ta volemia 0.0180, 2da vs 4ta 0.0077, 2da vs 6ta 0.017, 4ta vs 6ta 0.8. En el producto: 2da vs 4ta 0.0077, 2da vs 6ta 0.0180 y 4ta vs 6ta 0.0180. **Conclusiones:** Hubo un descenso de CD34+ circulantes en el donante, mientras que en el producto de feresis el incremento fue sostenido, mostrando diferencias significativas a lo largo del procedimiento. El presente estudio demuestra que existe un aumento de CD34+ cuanto mayor es el volumen de sangre procesada, paradójicamente independiente de disminuciones en las CD34+ presentes en la sangre periférica del donante, respondiendo luego con una mayor liberación, probablemente mediado por estímulos endógenos a modo de señal regulatoria. Esta técnica es posible en donantes pediátricos, evitando extracciones voluminosas de médula ósea cuando existe disproporción de peso donante/receptor.

Leucemia Mieloide Aguda (LMA): Diferencias entre LMA Primaria y Secundaria

Autores: Arbelbide J, Habstrebner M, Viñuales S, Penchasky D, Cárdenas P, Girardi B, Prezerutti A, Fanil D, Nucifora E. Sección Hematología, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires.

Las LMA secundarias tienen mayor incidencia con la edad, se asocian con una mayor expresión de MDR y alteraciones citogenéticas. Estos factores pronósticos determinan una peor evolución y respuesta al tratamiento.

Objetivo: Establecer las diferencias entre las LMA primarias (1) y secundarias (2) y la influencia que ejercen éstas, en la evolución y respuesta al tratamiento.

Material y métodos: Se analizaron en forma retrospectiva 74 pacientes (ptes) con diagnóstico de LMA que ingresaron entre enero de 1990 y diciembre de 1996.

Resultados: Se evaluaron 54 ptes (72.9%) con LMA 1 y en 20 ptes (27.2%) LMA 2. La edad del grupo con LMA 1 fue 44.26 \pm 15 años y en LMA 2 de 63.5 \pm 16 años (p= 0.00003). No se observó diferencias en sexo, número de pacientes tratados y número de estudios citogenéticos solicitados. Los niveles de hemoglobina y de plaquetas fueron más bajos en LMA 2 (p=0.01 y p=0.032 respectivamente). Las alteraciones citogenéticas fueron más prevalentes en LMA 2 que LMA 1 (p=0.005). Se trataron de novo 44 ptes con LMA 1 y 16 ptes con LMA 2. Se logró remisión completa (RC) en 32/44 ptes (72.7%) en LMA 1 y 6/16 ptes (37.5%) con LMA 2 (p=0.01). La mortalidad en inducción fue de 11/44 ptes (25%) en LMA 1 y 8/16 (50%) en LMA 2 (p=0.06). Se realizó consolidación con alta dosis de Ara-C en 31/32 ptes con LMA 1, realizando 63 ciclos (2.03 ciclo/pte), mientras que 5/6 ptes con LMA 2 cumplieron 5 ciclos (1 ciclo/pte). La mortalidad de la consolidación fue 8/31 ptes (25%) en LMA 1 y 1/5 ptes en LMA 2. Se observó recaída en 13/24 ptes con LMA 1 y en 5/5 ptes con LMA 2. La probabilidad de recaída en LMA 1 fue de 25.6%, 36.26%, 48.07% y 62.91% a los 6 meses, 1, 2 y 5 años, a diferencia de la LMA 2 donde la recaída fue del 100% al año. La sobrevida global en LMA 1 fue 51.8%, 27.9%, 25.9 y 19.66% a los 6 meses, 1, 2 y 5 años mientras que en LMA 2 fue de 25%, 10%, 5% y 0% a los 6 meses, 1, 2 y 5 años respectivamente.

Conclusión: Se confirma en LMA 2 la mayor incidencia de factores pronósticos adversos como la edad y las alteraciones citogenéticas, que determinan un menor porcentaje de RC y SLE, lo que le confiere un peor pronóstico.

23

Tratamiento de la Leucemia Mieloblástica (LMA) del adulto, según factores pronósticos. Experiencia del BALG. D. Fantl, M. Alcón Alvarez, I. Santos, E. Nucifora, V. Labanca, M. Amoroso Copello, M. Dragosky, R. Giuliani, G. Lucero, A. Vijnovich Baron, A. Labanca, A. Musso, J. Sánchez Avalos, R. Albina, C. Dufour, J. Alberbide, J. Korin, H. Ferro, M. Iastrebnic y N. Tartas.

El tratamiento de inducción (ind) de la LMA con Daunorrubicina 60 mg/m²/d x3 y Citosina arabinósido 200 mg/m²/d x 7 (A), ha sido muy empleado. La utilidad de drogas como la Idarrubicina (IDA) ha sido investigada en estudios clínicos controlados y no controlados. El tipo de consolidación (C) a utilizar en primera RC es controvertido, el empleo de factores pronósticos podría dar un sustento racional a la elección de una opción determinada. Presentamos nuestra experiencia con IDA 12 mg/m²/d x3 + Citosina arabinósido 200 mg/m²/d x 7 (B) en 43 ptes adultos con LMA de Novo y la comparamos con un grupo histórico de 30 ptes de características similares tratados con A. Mas ptes de B obtuvieron RC: 81.3% Vs 78% de A. Estas diferencias no fueron significativas, sin embargo es interesante señalar que 97% de los ptes inducidos con IDA obtuvieron RC con un solo curso de QT mientras que 1/3 de los tratados con A requirieron dos cursos. Todos los ptes de B recibieron CSF profiláctico, ningún pte de A lo recibió. El tipo de C de los ptes de B (LMA 93-96) se decidió según la presencia de factores desfavorables (D+): L. hiperleucocitaria y cariotipo de mal pronóstico. Recibieron C con Mega Ara-C :2g/m² x8 + Mitoxantrona (C1) o VP 16 (C2). En ind. murieron 9, recibieron la C1:32, la C2:23, fallecieron 2 en C1 y 2 en C2, un pte rehusó las C. Se trasplantaron (Tx) 7/15 ptes D+ en primera RC. Tx en primera RC: 8 (7 TAMO), en 2a RC: 2 (alo), fallecieron por toxicidad del TAMO 2. Recayeron el 33% de los ptes en QT, 97% antes del año. El 36% de los ptes que obtuvieron RC y que no fueron tx en primera RC están vivos con un seg de 2.5 a 47 m (X:16 m). Una pte con Tx alo recayó dentro del año, fué rescatada satisfactoriamente con FLAT-G y reinfusión de células mononucleares de la donante. No se Tx 8 ptes D+, la mayoría por PS inadecuado o recidiva precoz. El 50% de todos los ptes que obtuvieron RC están vivos en el momento de ésta comunicación. Consideramos que nuestros resultados son similares a los de la literatura, excepto por la mortalidad del TAMO. Si bien éste tipo de estudio debiera ser randomizado, es difícil que los hematólogos acepten no trasplantar en primera RC a los D+. La investigación de factores pronósticos es mandatoria en LMA del adulto.

24

LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA (LMA): ANÁLISIS RETROSPECTIVO.

División Hematología del Hospital General de Agudos J.M. Ramos Mejía.

Autores: Rey I.; Lluesma Goñalons M.; Paz A.; (Opción a miembro titular); Davico S.M.; Sasot A.; Huberman A.; Di Paula S.; Zinoli R.

Entre el 1 de enero de 1993 y el 31 de mayo de 1997 ingresaron en nuestro hospital 70 pacientes (ptes) en forma consecutiva, siendo de novo 59. Se analizaron las características clínicas y de laboratorio al ingreso de 57 ptes, 28 hombres y 29 mujeres, edad media 43 años (17 a 86). Fueron evaluables para el tratamiento 53 ptes. En inducción 38 recibieron quimioterapia (QT) convencional y 15 ptes con LMA M3: 1 QT + ATRA y 14 sólo ATRA. Lograron remisión completa (RC) 36 ptes (68%), no remitieron 5 ptes (9%) y fallecieron en inducción 12 ptes (23%). Recibieron QT de consolidación 34/36 ptes, 25 con altas dosis de citarabina y 9 con dosis convencionales. En 2 de ellos se efectuó transplante autólogo de médula ósea (TAMO) y en 1 alogénico. Durante la 1º consolidación murieron 2 ptes, 3 durante la 2º y por TAMO 1 (6/36 muertes en RC=16,6%). Presentaron recaídas medulares 8/36 ptes (22,2%). Al cierre de este estudio la media de sobrevida libre de enfermedad (SLE) para todos los ptes es de 14,9 meses (m), para el subtipo M3: 22 m y para los otros subtipos: 10, 3 m. La media de sobrevida global (SG) para todos los ptes es 12 m; siedo para M3: 24,7 m y para el resto 7,4 m.

Conclusiones: 1) La edad media de nuestra población es menor que la publicada en series internacionales. 2) El subtipo M3 constituye en 26,3% de la serie, incidencia mayor que la publicada. 3) La favorable evolución de M3 influyó en la SLE y SG del grupo. 4) Se registro una alta tasa de mortalidad en inducción y consolidación.

IMPORTANCIA PRONOSTICA DE LA EXPRESION DE MDR EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA(LMA).

AUTORES: Arbelbide J, Garcia Rivello H, Iastrebner M, Viñuales S, Penchasky D, Precerutti A, Fantl D, Nucifora E, Morandi A. Sección de Hematología y Anatomía Patológica. Hospital Italiano de Buenos Aires.

En el tratamiento de la LMA resulta fundamental encontrar factores pronósticos que nos permitan predecir la respuesta y resistencia al tratamiento. La expresión del gen de resistencia a drogas (MDR1) ha demostrado estar asociado con un menor porcentaje de remisión completa(RC) y sobrevida libre de eventos(SLE) en varios estudios.

OBJETIVO: Determinar la importancia de la expresión del MDR1 en la biopsia de pacientes con LMA y establecer su relación con la obtención de RC al primer ciclo y la SLE.

MATERIAL Y METODOS: Se evaluaron retrospectivamente 60 pacientes con LMA que ingresaron entre enero 1990 y diciembre de 1996, 24 mujeres y 36 varones, edad: 50.2 ± 16 , siendo LMA primarias 44/60(73%). Tratamiento inducción con Ara-C 200mg/m²/día y la reinducción con alta dosis de Ara-C (HDAC) con antraciclina. Se logro RC en 38/60 ptes(63%), falleciendo en inducción 17/60 ptes (28%). Se realizaron 68 ciclos de consolidación con HDAC en 36 ptes(1.88 ciclo/pte), con una mortalidad de 9/36 ptes (25%). Recayeron 17/29 ptes y actualmente hay 10/60 ptes vivos Se excluyeron del estudio a los pacientes no tratados, con tratamiento previo, los que fallecen en la primera inducción y aquellos con material de biopsia inadecuado para realizar el estudio. Se determinó por inmunohistoquímica la expresión de MDR1 y de CD34 sobre biopsia de médula ósea.

RESULTADOS: Se analizaron del grupo total 37 ptes, según los criterios de inclusión. La edad fue 47.4 ± 15 años, 14 mujeres y 23 varones, hubo 30/37(81%) ptes con LMA primaria. En 10/37 ptes no se logró RC en la primera inducción y se observó recaída 14/21 ptes en RC continua. Se observó una mayor expresión de MDR para los ptes que no logran la RC en la primera inducción 87.7 ± 13 vs 44.1 ± 38 % ($p < 0.01$) y para los ptes con recaída 70.14 ± 34 % vs 25.4 ± 32 % ($p = 0.02$). La expresión de CD34 fue mayor en los ptes que no logran RC en primera inducción 57.9 ± 34 % vs 29.96 ± 36 % ($p = 0.04$), sin embargo no hubo diferencias estadísticas en la expresión de CD34 y la SLE.

CONCLUSION: Se evidencia en la LMA la importancia de la expresión de MDR1 tanto para el logro de la RC y la SLE, lo cual confirma su trascendente rol como factor pronóstico.

INDICE DE PROLIFERACION CELULAR Y EXPRESION DE CD34 EN LEUCEMIAS AGUDAS

*Rodriguez, C., *Sastre, D., *Nuñez, B., **Orsilles, M. *Laboratorio de Oncohematología, Hospital Nacional de Clínicas, U.N.C, Córdoba. **Dpto. Bioquímica Clínica, Facultad de Ciencias Químicas, U.N.C, Córdoba.

OBJETIVOS: Evaluar la actividad proliferativa de blastos leucémicos mediante la expresión del antígeno Ki67 y su relación con el estadio de diferenciación celular mediante la expresión del CD34.

MATERIALES Y METODOS: Se estudiaron 18 pacientes con leucemia aguda agrupados en: 1) 10 pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda (LLA) (edad media :11 años) , 2) 8 pacientes con Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) de novo (edad media: 45 años). El índice de proliferación celular y el inmunofenotipo fueron determinados por inmunocitoquímica (para la expresión de antígenos nucleares y citoplasmáticos) y por inmunofluorescencia indirecta (para antígenos de superficie) en sangre periférica y médula ósea. Se utilizó el anticuerpo Ki67 y anticuerpos dirigidos contra antígenos de linaje linfóide (TdT, CD10, CD22, CD19, CD7, CD3, Ig citopl. e Ig superf.), mielóide (CD33, CD13, CD14, MPO), megacariocítico (CD41), marcador de células progenitoras (CD34) y no asociados a linaje (HLA-Dr). El porcentaje de células positivas fue obtenido por conteo de 200 células y los resultados expresados como $X \pm ES$. **RESULTADOS:** La expresión del Ki67 fue significativamente mayor ($p < 0,05$) en las LLA (24 ± 2 %) respecto a las LMA (14 ± 4 %). Entre las LLA, la actividad proliferativa fue similar en los fenotipos nula ($n=2$) y común($n=8$); igual comportamiento se observó en la expresión de CD34 (43 ± 20 % y 41 ± 13 % respectivamente). En LMA, la expresión de CD34 fue mayor en el subtipo M2 (50 ± 28 %) respecto al subtipo M1 (22 ± 19 %) pero ambas manifestaron similar actividad proliferativa.

CONCLUSIONES: de acuerdo a éstos resultados, 1) las LLA estarían asociadas a una mayor actividad proliferativa en relación a las LMA, lo cual reflejaría un comportamiento biológico diferencial de las células leucémicas, 2) en las LLA, el mayor índice de proliferación no estaría asociado al estadio de maduración de las células leucémicas y 3) en LMA la retención de CD34 en células diferenciadas reflejaría un asincronismo madurativo. Estudios con doble marcación permitirán determinar si el mayor índice proliferativo está o no asociado a la expresión del CD34.

27

DEPLECION DE ANTIGENOS H E I ASOCIADA A LEUCEMIAS.

*Solls E.; **Fornasiero L.; *Chialina S.; *Menzella H.;** Mori S.; **Rallón M.

* Servicio de Medicina Transfusional.**Servicio de Hematología. Hospital Italiano Garibaldi. Rosario.

El Ag (Ag) H es la expresión del gen H a través de la adición de una fucosa por la 1,3 fucosiltransferasa sobre la sustancia precursora tipo I o II, y se manifiesta desde los primeros estadios de la embriogénesis.

El Ag I es la expresión del gen I. Se trata de un Ag que completa su desarrollo alrededor de los 18-20 meses de vida.

Durante mucho tiempo se creyó que los Ags de grupos sanguíneos, por ser productos genéticos, no podían sufrir modificaciones (fuera de las mutaciones) ni por el entorno ni por las enfermedades.

Sin embargo, desde hace alrededor de 30 años se han observado modificaciones adquiridas y reversibles de Ags A y B en los glóbulos rojos de pacientes afectados de diversas hemopatías malignas. Estos datos son análogos a los observados en tumores sólidos. Esta concordancia lleva a preguntarse si existe relación entre la síntesis de Ags de grupos sanguíneos y malignidad.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la expresión de los Ags H e I en pacientes leucémicos.

Se cuantificó espectrofotométricamente (410 nm) los Ag H e I en glóbulos rojos (bromelinizados) de sangre periférica de 30 individuos normales y 10 pacientes leucémicos, todos pertenecientes al grupo ABO "O". Se empleó reactivo anti-H (título=16) y anti-I (título=32) de una paciente con anemia hemolítica crónica con anticuerpos fríos.

Los 30 individuos normales superaron el 60 % de aglutinación para el Ag H y 50% para el Ag I.

En los pacientes oncohematológicos la expresión antigénica H fue inferior al 30% y con respecto al Ag I fue inferior al 35%

La depleción H e I que hemos observado en el presente trabajo, indicaría que otras células del tejido hematopoyético están involucradas y por ser un parámetro de indiferenciación celular podría constituir una herramienta útil de valor pronóstico.

28

EVALUACION DE GRUPOS DE RIESGO EN SINDROMES MIELODISPLASTICOS

Castuma M.V., Acevedo S., Arrosagaray G., Bengio R., Larripa I.

Academia Nacional de Medicina, GETIM

Numerosas clasificaciones se han desarrollado para evaluar el potencial de sobrevida y riesgo de evolución neoplásica en los síndromes mielodisplásticos (SMD), sin embargo la imprecisión continua respecto a la evolución de estos pacientes. Recientemente el International Prognostic Scoring System (IPSS) (Blood 89:2079-2088, 1997) propone un score teniendo en cuenta el porcentaje de blastos, el cariotipo y las citopenias al momento del diagnóstico, clasificando a los pacientes en 4 grupos de riesgo: Bajo, Intermedio I, Intermedio II y Alto, para sobrevida y evolución neoplásica. En este trabajo se evaluaron 51 pacientes con SMD (22 AR, 5 AS, 6 LMDC, 10 AREB y 8 AREB-t). El estudio citogenético se realizó en cultivos de médula ósea de corto término (24 -48 Hrs). Para definir los subgrupos cromosómicos se consideró: bueno, aquellos pacientes que presentaban cariotipo normal, del (5q) solamente, del (20q) solamente ó -Y solamente, Intermedio a los que poseían +8, una simple miscelánea ó alteraciones dobles. Y Malo, aquellos que mostraron cariotipos complejos (más de 3 alteraciones) ó alteraciones del cromosoma 7. Teniendo en cuenta el score de cada paciente observamos la siguiente distribución: un 14% (Bajo), 45% (Intermedio I), 23% (Intermedio II) y 18% (Alto) Cuando se analizó la evolución de estos 51 pacientes (seguimiento 1 - 4 años) observamos que todos los casos incluidos en la categoría de score Bajo e Intermedio I se encuentran en estado estable, mientras que los casos dentro de los grupos Intermedio II y Alto presentaron un 58% y un 100% de evolución a LMA respectivamente. La aplicación de este score permite definir grupos pronósticos en esta patología tan heterogénea.

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS (SMD): RELACIÓN MORFOLOGÍA - CITOGENÉTICA.
 Autores: Sturich, A., Ricchi, B., Botterón, M., Rossi, N., y Berretta, A. Citogenética. HP de Cba.
 Si bien no existe una asociación específica de los SMD con anomalías cromosómicas determinadas, la presencia de ganancias, pérdidas o rearrreglos estructurales cromosómicos son característicos de esta patología. Nuestro trabajo tuvo como objetivo correlacionar la citomorfología con los hallazgos citogenéticos y compararlos con la bibliografía publicada. Se analizaron 50 pacientes con SMD de-novo. Se clasificaron como: Anemia Refractaria (AR) 24 casos (48%); AR con Sideroblastos en anillo (RARS) 8 casos (16%); AR con exceso de blastos (RAEB) 7 casos (14%); AR con exceso de blastos en transformación (RAEB-t) 8 casos (16%) y Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC) 3 casos (6%). La mayor incidencia de anomalías cromosómicas se encontró en los pacientes con RAEB (70%) y RAEB-t (75%) mientras que para la AR y LMMC fue de 11 y 33% respectivamente. Los hallazgos citogenéticos de nuestra población de pacientes fueron: cariotipos normales (60%), anomalías cromosómicas únicas (15%): inversión (2)(q11;q13); de lección 5q; -6; -7; +13; de lección 20q; -y y cariotipos complejos (25%) en los que están involucrados los pares 5;6;7;11 y 19 entre otros. Nuestra casuística se corresponde con la bibliografía en lo que respecta a FAB y anomalías cromosómicas en cada uno de ellos. Se observó una mayor incidencia de rearrreglos cromosómicos complejos. En 5 casos de AR (7%) y un caso de RAEB (7%) se presentaron con variante eosinofílica, correspondiéndose, en una alta proporción (70%) con anomalías cromosómicas complejas.

DIAGNOSTICO MOLECULAR DIRECTO DE PORTADORAS EN HEMOFILIA A SEVERA.

De Brasi C, Candela M, Cermelj M, Slavutsky I, Larripa I, Perez Bianco R. Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires.

La hemofilia A (HA), deficiencia heredable del factor VIII de coagulación (FVIII), puede clasificarse en severa (HAS) (actividad del FVIII menor al 1%), y moderada-leve (1-25%). El intrón 22 del gen del FVIII contiene un gen llamado FBA, del que existen además dos copias extragénicas. La recombinación homóloga entre las copias intra y extragénica resulta en una inversión (Inv22) que interrumpe la secuencia normal del gen del FVIII y es la causa de aproximadamente el 50% de los casos con HAS. El objetivo de este trabajo es el análisis molecular de familias con HAS donde se detectó la Inv22 a fin de diagnosticar la presencia de mujeres portadoras en las mismas. El DNA genómico extraído de muestras de sangre periférica fue sometido a la técnica de Southern blot (enzima: BclI y sonda: FBA) que permite la distinción alélica entre los patrones de bandas normal (N) y los correspondientes a la Inv22 tipo I (TI) y tipo II (TII). Se monitorearon 7 familias con HAS detectándose en 5 de ellas la mutación causal (Inv22 TI). En las 5 familias HAS Inv22⁺ se analizó la condición de portadoras de mujeres relacionadas resultando 3 de ellas con un patrón de bandas combinado TI/N diagnosticándose como portadoras y las 2 restantes con patrón de bandas homogéneo N/N consideradas como no portadoras. Nuestros datos ponen en evidencia la importancia del abordaje en primera línea del análisis molecular de la Inv22 para familias con HAS pues permite el diagnóstico certero de portadoras en familias Inv22⁺ sin los errores que pueden surgir estadísticamente por mediciones de actividad del FVIII o por el análisis molecular por RFLP ligados.

31

ESTUDIO DE TROMBOFILIA EN UNA POBLACION JOVEN CON TROMBOSIS.

Martinuzzo ME, Cerrato G, Adamczuk Y, de Vinzenzi V, Forastiero RR, Carreras LO. Hematología, ICyCC, IICB, Fundación Favalaro, Buenos Aires, Argentina.

Existen factores de riesgo congénitos y adquiridos que explican la aparición de trombosis en más del 50 % de los casos. Nuestro objetivo es presentar la casuística de este instituto en una población joven con trombosis. Se estudiaron 131 pacientes (67 hombres y 64 mujeres) con una edad promedio de 36.3 años (DE 15.4). Se incluyeron pacientes con tromboembolismo venoso (TVP y/o TEP) o trombosis arterial (IAM, trombosis arterial periférica, TIA, stroke, etc) sin causa predisponente (se excluyeron los pacientes con neoplasias, colagenopatías, o con alta sospecha de síndrome antifosfolípido). Se determinaron: antitrombina III (ATIII) funcional e inmunológica, proteína C (PC) funcional cromogénica y coagulante, proteína S (PS) total y libre inmunológica, resistencia a la PC activada (APC-R) por el método basado en el APTT y anticuerpos antifosfolípidos (aFL) [anticoagulante lúpico (AL) y anticuerpos anticardiolipina (aCL) IgG e IgM].

	Población total	TV	TA	STROKE
n	131	90	41	22
ATIII	7.6%	9.7%	2.9%	0%
PC	4.8%	4.5%	5.9%	5%
PS libre (sin aFL)	18.6% (13.3)	22.2% (15.6)	10.8% (8.1)	14.3% (9.5)
APC-R (sin aFL)	7.9% (5.9)	7.1% (4.2)	6.4%	5.5%
AL	12.3%	15.3%	7.9%	9.1%
aCL-G (Tít mod o alto)	10.7% (6.1)	10.0% (6.7)	14.6% (7.3)	22.7% (9.1)
aCL-M (Tít mod o alto)	6.1% (3.8)	5.5% (3.3)	9.7% (4.9)	9.1% (4.5)
ninguna de las anteriores	56.5%	56.7%	56.1%	40.9%

Las alteraciones más frecuentemente encontradas fueron la deficiencia de PS libre y la presencia de aFL. No obstante la alta incidencia de aCL a títulos bajos, los mismos no se consideran factor de riesgo de la enfermedad. La frecuencia de APC-R en TV es más baja que la relatada en Europa.

32

EVALUACION DE FACTORES PRONOSTICOS EN LA PURPURA TROMBOCITOPENICA

IDIOPATICA EN NIÑOS. Donato H, Picon A, Rapetti MC, Schwartzman G, Montes Varela D, Galvagni A. Htal. del Niño de San Justo, Htal. A. Posadas, Policlínico Bancario, Htal. Zonal de Ezeiza. Buenos Aires.

Se revisó la evolución de los últimos 514 niños (2 meses a 15 años) con PTI (plaquetas < 100.000/mm³; megacariocitos normales o aumentados; exclusión de enfermedad de base, infección concomitante o acción trombocitopenizante medicamentosa) atendidos en los Centros intervinientes, siendo evaluables 416 de ellos. La edad media fue de 55,4±43,8 meses, la relación M:F de 1 y la frecuencia máxima en primavera (35,9%). Se detectó antecedente de infección precedente (AIP) - infección viral o vacuna a virus vivos atenuados - en las 6 semanas previas en 175 niños (42,1%), siendo las infecciones respiratorias altas las más frecuentes (69,7%). El 99% presentó hemorragias cutáneas; mucosas (49,1%) y epistaxis (42,7%) fueron las otras localizaciones frecuentes. La severidad al ingreso fue leve en 261 (62,7%), moderada en 139 (33,4%) y grave en 16 (3,8%). Como tratamiento recibieron corticoides (179), IgG (27), Interferon (3) y/o esplenectomía (16). Alcanzaron remisión 306 niños (73,6%), pasaron a cronicidad 84 (20,2%), recidivaron 25 (6,0%) y falleció 1 (0,2%) (hemorragia intracraneal). El factor pronóstico más importante fue la edad, pudiendo diferenciarse claramente 3 grupos con porcentajes de remisión significativamente distintos ($p < 0,001$): A) 2 a 12 meses: 65/70 (92,9%); B) 2 a 8 años: 215/287 (74,9%); C) 9 a 15 años: 22/50 (44,0%). El AIP mostró importancia pronóstica en el grupo C (78,6% vs 30,6% de remisión en AIP y no-AIP, respectivamente; $p < 0,01$), no así en los otros grupos etarios. Sexo, severidad, recuento plaquetario o administración de corticoides no incidieron sobre el curso. El tiempo de remisión fue de 57,5±68,3 días (A= 50,7±69,3 ; B= 59,0±67,0; C= 67,1±84,3 días), observándose diferencia significativa ($p < 0,05$) entre el grupo A y los restantes; no fue influenciado por el AIP ni algún otro factor.

La definición de grupos etarios según nuestros resultados podría ser útil para establecer conductas terapéuticas diferenciadas para cada uno.

ESPLENECTOMIA(Sx) EN PURPURA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA (PTI).

Autores: Dres. Rovó A., Penschsky D., Korin J, Santos I, Celebrin L. y Rosenfeld E, en representación de los Hospitales: J.M.Ramos Mejía, Italiano, Militar, Posadas, P.Bancario y Consul.de Estudios Hematológicos.

Objetivo: evaluar los resultados inmediatos, al año y a los 5 años de la Sx en pacientes con PTI.

Materiales y métodos: 68 pacientes con diagnóstico de PTI se dividieron en 2 grupos: **A:** Sx antes del año de evolución y **B:** Sx después del año. **Grupo A:** n= 33, edad x: 33 años. <15años, n=4. Relación fem/masc 2,5. Tiempo x pre-Sx: 7 meses (menos de 2 meses n= 7). Indicaciones de la Sx: refractariedad 64%, idem + hemorragia 9% y hemorragia 27%. **Grupo B:** n=35, edad x: 24 años, <15 años n=11. Relación.fem / masc 2,5. Tiempo x pre-Sx: 63meses. Indicaciones de Sx: refractariedad 71%, idem + hemorragia 20% y hemorragia 9%. **Resultados:** **Grupo A:** Respuesta completa 58%, Respuesta parcial 15%, No respuesta 27%. Al año, Respuesta completa 36% y a los 5 años, 12%. Evolución a PTI secundaria 3%. **Grupo B:** Respuesta completa 69%, Respuesta parcial 14%, No respuesta, 17%. Al año: Respuesta completa 51%, a los 5 años, 23%. Evolución a PTI secundaria: 14%. El 64% del total de los pacientes que alcanzaron en ambos grupos remisión completa, requirieron otro tratamiento a posteriori **Conclusiones:** La Sx fue un recurso terapéutico válido para obtener RC inmediata en el 63% del total de pacientes, con progresiva reducción de la efectividad terapéutica durante los años de seguimiento. La realización precoz de la Sx no contribuyó a aumentar la tasa de RC, ni la duración de la misma. El empleo de otra modalidad de tratamiento post Sx, fue necesario en el 64 % de los pacientes que alcanzaron remisión completa.

COMPARACION DEL INDICE DE DNA(I DNA) Y CARIOTIPO EN LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA (LLA) PEDIATRICA.

Bernasconi A., Gallego M., Rossi J., Pérez L., Felice M., Sackmann-Muriel F., Zelazko M.

Servicios de Inmunología, Citogenética y Hemato-oncología del Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

El Índice de DNA, medido por citometría de flujo, es un parámetro que se aplica a las LLA de la infancia como valor pronóstico. Las hiperdiploidías con más de 50 cromosomas se asocian a un mejor pronóstico. La alteración del número cromosómico puede detectarse por medida del contenido de DNA y el I DNA $> 6 = a 1.16$, correspondiente a más de 53 cromosomas, es el valor de corte reconocido como de mejor pronóstico.

En esta presentación comparamos los I DNA y cariotipo para un grupo de pacientes con LLA en edad pediátrica. Desde julio del '96 a mayo del '97 ingresaron 57 casos consecutivos de LLA, evaluados en el protocolo I-LLA-96 .BFM/ HPG: 38 del sexo masculino y 19 del femenino, con una edad media de 5.5 años (r:8 meses a 14 años). El I DNA se pudo determinar en 48 (84%) pacientes (39 con fenotipo B y 9 con T). En 33 de estos (69%) se pudo comparar con el cariotipo .

Los resultados de acuerdo al índice fueron: a) Con I DNA=1: 28 casos (58.3%); en 16 el cariotipo fue de 46 cromosomas, siete de los cuales presentaron alteraciones estructurales; en 4 el número de cromosomas fue mayor de 46, tres de 47 y uno de 48, todos con anomalías estructurales y el resto fueron no evaluables(4) o sin metafases(4). b) Con I DNA > 1 : 16 casos (33.3%); en 9 se correlacionó con el cariotipo. El resto fueron no evaluables (2) o sin metafases(5). c) En 4 casos (8.3%) se obtuvo más de un I DNA , pudiéndose identificar clones que representan menos de un 2% de la población total de blastos.

Se concluye que la determinación del I DNA mostró un alto porcentaje de éxito en la detección de aneuploidías y gran sensibilidad para identificar clones presentes en bajo porcentaje. Ambas técnicas se complementan para un mejor diagnóstico de las alteraciones cromosómicas en las LLA.

35

DETECCIÓN DEL HÍBRIDO mRNA bcr/abl, POR LA REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR), EN ALOTRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA (TMO) EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA(LMC).

Etchegoven O, Morales V.H, Bordone J, Napal J, Prates V., Milone J.

Instituto de Trasplante de Médula Osea. (ITMO). Fundación Mainetti. La Plata.

OBJETIVO: Determinar la frecuencia de pacientes bcr-abl positivos por RT-nPCR (Transcripción reversa y nested PCR) post alotrasplante. Comparar los resultados de PCR y citogenéticos.

MATERIAL Y METODOS: Pacientes : 14 pacientes con diagnóstico de LMC con status al TMO : 11 en fase crónica y 3 en fase acelerada con una media de edad de 35 años (11-48) fueron sometidos a un TMO con un hermano histoiéntico. El régimen acondicionante empleado fue : busulfán (16 mg/kg) y ciclofosfamida (120mg/kg) Se realizó estudio citogenético a los +30, +90, +180, +360 días y una vez por año y una determinación molecular de la traslocación en distintos momentos post trasplante (media :+465 días;(+78 ;+965)). **TÉCNICA:** RT-nPCR. El RNA se extrae de CMN de sangre periférica mediante el metodo de Chomczynski y Sacchi. Con 1 ug de RNA se realiza retrotranscripción y primer PCR en una sola etapa (Access RT-PCR System, Promega). El producto fue sometido a la segunda PCR. Se detecta el gen quimérico bcr/abl mediante electroforesis en geles de agarosa teñidos con bromuro de etidio. Los primers empleados fueron : 1° PCR : abl₃ antisense y abl₃ bcr₁ sense ; 2° PCR abl₂ antisense y abl₄ bcr₂ sense. **Controles:** positivos : RNA de línea celular K562, negativos : RNA de línea celular HL60, agua. Las muestras bcr/abl positivas con splicing b_{3a2} y b_{2a2} son visibles a 436bp y 385 respectivamente. La banda de la amplificación del gen c-abl es visible a 267bp en todas las muestras.

RESULTADOS :

Nro. de Pacientes	PCR		Citogenetico		Recaída Hematol.	
	(+)	(-)	(+)	(-)	si	no
14	7	7	0	14	0	14

CONCLUSIONES : La frecuencia de pacientes con presencia molecular del gen quimérico bcr/abl es del 50% (n=7). En los pacientes que poseen resultados positivos la determinación fue hecha en promedio el día 509 (225-967) post trasplante. Sólo 1 paciente posee más de 3 años de TMO y posee el marcador positivo, los 6 restantes tienen menos de 2 años de TMO. Los estudios citogenéticos fueron negativos en todos los casos. Es necesario realizar el seguimiento de estos pacientes para monitorear la negativización del clon maligno o la recaída de los mismos.

36

HIBRIDIZACION IN SITU CON FLUORESCENCIA (FISH) EN MIELOMA MULTIPLE (MM).

Cerretini R, Pedrazzini E, Sganzzetta N, Slavutsky I, Larripa I. Depto. de Genética, Academia Nacional de Medicina, Centro Nacional de Genética Médica, Buenos Aires, Facultad de Cs. Exactas, Univ. Nac. de La Plata, Argentina.

El patrón citogenético del MM es mucho menos característico que el de leucemias y linfomas, encontrándose entre el 40% y el 60% de cariotipos normales de acuerdo con las series. En este trabajo se presenta el análisis citogenético y con técnica de FISH en 13 pacientes con diagnóstico de MM. En todos ellos se efectuó cultivo de médula ósea de corto plazo (19-24 hs) en medio F-10 suplementado con 15% de suero fetal bovino. El análisis de FISH se realizó con sondas de ADN α -satélite de los cromosomas 3 y 7 (ONCOR), caracterizados por presentar un alto nivel de participación en anomalías numéricas en esta patología. Este estudio se realizó analizando al menos 400 núcleos por paciente evaluando el porcentaje de: 0, I, II, III y IV señales positivas. Asimismo se analizaron 4 médulas óseas normales utilizadas como control. El estudio citogenético mostró cariotipo normal en todos los casos. El análisis por FISH permitió detectar que un 53% de estos pacientes presentaban anomalías de lo estos cromosomas. Se encontró un 15% de pacientes con trisomía 7, un 15% con trisomía 3, un 8% de casos con monosomía 7, un 8% con monosomía 3 y un 8% con monosomía de ambos cromosomas. Estos resultados indican la importancia de complementar el estudio citogenético de los pacientes con MM con la técnica de FISH. Esta metodología ha demostrado ser altamente sensible para la detección de anomalías numéricas de baja expresión en núcleos interfásicos de patologías de bajo índice mitótico, las que de otra manera pasarían totalmente desapercibidas.

EVALUACION DE LA INESTABILIDAD CROMOSOMICA INDUCIDA POR CARBOPLATINO, IDARUBICINA Y VINDORELBINE.

González Cid, M., Larripa, I. Academia Nacional de Medicina. Buenos Aires.

Nuevas drogas citostáticas han sido incorporadas recientemente en el tratamiento contra el cáncer, sin conocerse aún su efecto sobre el material genético. En este estudio se compara el daño inducido por el carboplatino (CBP, agente alquilante), la idarubicina (IDA, inhibidor de la topoisomerasa II) y el vinorelbine (VRB, inhibidor del huso mitótico) mediante el análisis del intercambio de cromátidas hermanas (ICH). Linfocitos humanos se cultivaron en medio F-10 con 15% de suero fetal bovino, 2% de fitohemaglutinina y 10 µg/ml de bromodeoxiuridina, agregándose a las 24 hs las diferentes dosis de las drogas mencionadas. Se realizaron cultivos control y control positivo. Todos los cultivos se incubaron a 37°C durante 72 hs. Se contaron los ICH en 30 metafases de segunda división mitótica (media ± ES / dosis), observándose para CBP los siguientes valores: 14,5 ± 1,9 / 0,5 µg/ml; 18,4 ± 0,6 / 1,0 µg/ml; 47,7 ± 4,9 / 5,0 µg/ml y 63,2 ± 7,5 / 10,0 µg/ml, los cuales difieren (p < 0,01) del control (6,8 ± 1,0). Para IDA los valores fueron: 11,0 ± 1,0 / 0,01 µg/ml; 13,3 ± 2,2 / 0,05 µg/ml y 17,9 ± 2,7 / 0,1 µg/ml, que difieren (p < 0,01) del control (6,6 ± 0,9), no habiendo metafases para la dosis máxima de 0,5 µg/ml. Para VRB los valores no variaron en relación al control, produciéndose el arresto de células en primera división con la mayor dosis de VRB ensayada (1,0 µg/ml). Nuestros resultados muestran que CBP e IDA se comportan como potentes inductores de inestabilidad cromosómica, mientras que VRB actúa de modo diferente (inductor de aneuploidia). Es importante determinar el riesgo mutagénico que implicaría el uso de estos citostáticos.

INMUNOFENOTIPO (IF) DE SANGRE PERIFERICA (SP) EN MUESTRAS INCLUIDAS EN PARAFINA.

Dres.: Bezarce R., Arra A., Celebrin L., Cavagnaro F., Negri L., Agra M., Laborde S. Policlínica Bancaria & Hospital Municipal T. Alvarez. Buenos Aires.

El inmunofenotipo de sangre periférica resulta de capital importancia en el diagnóstico de la LLC y es indispensable realizarlo en los pacientes que son incluidos en protocolos de tratamiento. La citometría de flujo (CF) es un método eficiente y eficaz en tal sentido, pero presenta el inconveniente de requerir un equipo costoso con personal capacitado, por otra parte no puede transcurrir mucho tiempo entre la toma de la muestra y su realización. Este último problema resulta limitante en un país con geografía tan extensa como el nuestro.

El IF de tejidos incluidos en parafina mostró utilidad en el diagnóstico de los síndromes linfoproliferativos y ofrece ventajas en su realización en determinadas condiciones.

Objetivo: Adaptar las técnicas de IF en parafina a muestras de SP en pacientes con LLC.

Material y Métodos: 20 pacientes con diagnóstico de LLC corroborado por IF en CF con una edad promedio de 64 años (r 48-76), 12 varones y 8 mujeres fueron considerados para el estudio. Se obtuvieron 15 ml. de sangre venosa periférica en citrato de Na (1/9), se centrifugó la muestra a 500 rpm x minuto y el sobrenadante se volvió a centrifugar a 3000 rpm x minuto. El sedimento se resuspendió suavemente y se agregó equivalentemente ClCa 0,025 M. El coágulo formado se fijó en formol buffer, se incluyó en parafina y se procesó con los métodos habituales para HE e inmunomarcación con Streptoavidina Biotina Peroxidasa, con anticuerpos monoclonales CD3, CD5, CD20 y CD23.

Resultados: En todas las muestras se registró positividad para CD5, CD20, CD23 y negatividad para CD3, correlacionándose este hallazgo con el IF realizado por CF en un 100%. La correlación con la misma marcación en Médula ósea con igual metodología fue del 90% y en general el IF del coágulo resultó con marcación más intensa.

Conclusión: El IF de SP por el método del coágulo es practicable con excelentes resultados y debe ser tenido en cuenta para los centros que no tengan posibilidad de CF.

39

Leucemia aguda de linaje mixto: Análisis del inmunofenotipo de 18 pacientes y del estudio citogenético de 10 pacientes.

Scolnik MP, Acevedo S, Palacios MF, Castuma MV, Larripa IB. IHEMA. Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires.

Las leucemias bifenotípicas (LAB) comprenden el 5% de las leucemias agudas. Recientemente el Grupo EGIL (European Group for the Immunological Classification of Leukemias) propuso un sistema de puntuación para la definición de las leucemias de linaje mixto. El objetivo de este trabajo es mostrar el patrón inmunofenotípico de una serie de 18 pacientes y el estudio citogenético de 10 pacientes con diagnóstico de esta infrecuente entidad. El diagnóstico de LAB se realizó con los criterios inmunofenotípicos propuesto por el EGIL. El estudio citogenético se realizó en 10/14 pacientes. Se realizó bandeado G por métodos convencionales. En algunos casos los resultados fueron confirmados por FISH. Los casos fueron divididos en tres grupos de acuerdo a los linajes comprometidos: A) mieloide y linfoide B 13/18 (72%), B) mieloide y linfoide T 3/18 (17%), C) mieloide, linfoide B y T 2/18 (11%). El grupo A se constituyó por 7 pacientes de sexo masculino y 6 de sexo femenino con un rango de edad de 2 a 71 años (mediana de 26); con 4 pacientes pediátricos y 9 adultos. En el grupo B, los 3 pacientes pertenecían al sexo femenino con un rango de edad de 35 a 76 años (mediana de 56), los 3 pacientes pertenecían al grupo adulto. En el grupo C, 1 paciente pertenecía al sexo femenino (6 años) y el otro de sexo masculino (36 años). El estudio citogenético demostró un cariotipo normal en 3/10 casos (29%); anomalías clonales en 7/10 casos (71%), siendo las alteraciones halladas: la t(9;22)(q34;q11) 2/7 (28%), +8; der(2); 5q- y t(4;11). Las t(9;22) y la t(4;11) se observó en 3/11 (30%), asociadas al grupo A. Los 2 casos del grupo C presentaron trisomía 8. De los 3 casos con combinación mieloide y linfoide T, un paciente presentó la der(2) y der(4). La realización de los estudios de los rearrreglos moleculares, permitirán conocer los mecanismos patogénicos involucrados, para establecer variables pronósticas y poder elaborar estrategias terapéuticas más racionales.

40

CLASIFICACION INMUNOFENOTIPICA DE 24 CASOS DE LMC EN CRISIS BLASTICA (CB)

G. Lucero, N. Luna y B. Koziner

Unidad de Investigaciones Oncohematológicas-ONCOLAB

Estudiamos la expresión inmunofenotípica de 24 casos de LMC en CB por citometría de flujo. Se utilizó un equipo Profile II (Coulter) con un panel de anticuerpos monoclonales empleando tinciones dobles. 23 pacientes fueron adultos (rango de edad 20-74 años) y uno fue un paciente pediátrico de 8 años. 17 pacientes (71%) presentaron CB mieloide, 5 pacientes (21%) CB linfoide y 2 pacientes L.A. bifenotípica (8%). Las CB mostraron alta expresión de antígenos (Ags) blásticos: CD34+ (75%), HLA-DR+ (83%), CD10+ (29%), CD33+ (53%), y frecuente expresión atípica de uno o más Ags (42%). Las CB mieloides fueron predominantemente mieloblásticas en 11 casos, monoblástica en 1 caso, mielomonocítica en 1 caso y megacarioblásticas en 4 casos. Las CB mieloides mostraron expresión atípica de 1 Ag en el 41%: CD7+ (3 casos), CD19+ (1 caso) y CD10+ (2 casos). Las CB linfoides fueron de línea B en 4 casos (fenotipo de LLA común) y de línea T en 1 caso (fenotipo T temprano). Una de las CB de fenotipo B mostró coexpresión atípica de 1 Ag (CD13+). La expresión de Ags de línea T (CD7) o de línea B (CD10 y CD19) en los blastos mieloides no se correlacionó con la presencia de los Ags citoplasmáticos CD3 y CD22 respectivamente, siendo esto más indicativo de una disregulación en la diferenciación mieloide normal que de diferenciación en las líneas B o T. Estos datos muestran la heterogeneidad inmunofenotípica de las CB de LMC y la mayor frecuencia de coexpresión atípica (42%) que en L.A. de novo por comparación con 267 casos de L.A. que estudiamos en las cuales la expresión atípica fue del 14%.

PERFIL INMUNOLOGICO DE 186 CASOS DE SINDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CRONICOS(SLC)

G.Lucero, N. Luna, M. Amoroso Copello, M Alcon Alvarez, M. del C. Ardaiz, C D'Antonio, E Dibar, D Fantl, D. Fassi, A Musso, E Nucifora, H. Pascucelli, D Penchasky, A Precerutti, I Santos, E Vinuales, A. Vijnovich Barón, B Koziner. ONCOLAB-Htal. Italiano-Htal. Francés-Htal. Militar- Htal. Ramos Mejía.

Se presentan los hallazgos fenotípicos encontrados en 186 casos de SLC. Los estudios se realizaron en un equipo Profile II con anticuerpos monoclonales (HLA-DR, CD2,3,4,5,7, 8,10,11c,19,20,22,23,25, 38, 103, κ , λ). Los SLC-B incluyeron 96 leucemias linfáticas crónicas(LLC), 12 tricoleucemias(HCL), 1 leucemia prolinfocítica(LPL), 60 linfomas no Hodgkin(LNH) y 3 casos de leucemia plasmocelular (LPL). Dentro de los SLP-T se estudiaron 2 leucemias granulares crónicas(LGC), 1 leucemia/linfoma T del adulto(LLTA), 11 LNH-T. Se resumen los hallazgos más relevantes. Las LLC fueron CD19+ y CD20+ (100%), CD22+ en el 82% (débil). La expresión de CD5 fue de 89% y de CD23 del 90%. Se detectó IgS en el 72% de los casos. Las HCL mostraron expresión intensa de los Ags CD19,20,22 y CD11c (100%). Fueron CD25+ en el 85% y CD103+ en el 100%. El CD103 fue específico para HCL. La IgS fue intensa con relación $\kappa/\lambda=2.7$. Dentro de los LNH-B, los l. linfocíticos de células pequeñas(6) fueron IgS+ (débil), CD5+(100%) y CD23+ en el 66%. En los l. foliculares(17) fue frecuente la expresión de CD10(66%) y de CD23(40%). La IgS fue intensa con relación $\kappa/\lambda=0.9$. Los l. del manto(9) fueron todos CD5+ CD23-. Todos fueron IgS+ (intensa) con relación $\kappa/\lambda=0.5$. Se observó intensa expresión de CD20 en comparación al CD19. Los l. linfoplasmocitarios(5) fueron IgS+(intensidad variable), IgM+, Ig citoplasmática+. Los l. esplénicos de la zona marginal (2) fueron CD5- CD23- CD10- 1 de ellos fue CD11c+. Los l. difusos de células grandes(17) fueron CD10+(50%) y CD5+(44%). En 6 casos fueron IgS-. Los l. de Burkitt y tipo Burkitt(4) fueron todos CD 10+ IgS+. Las LPC fueron CD19-CD22-. 1 sola fue CD20+. Todas fueron HLA-DR- CD38+ IgS- IgC+. Las LGC fueron CD8+ y una fue CD5-. Dentro de los LNH-T, 7 fueron CD4+, 3 CD8+ y 1 l. hepatoesplénico $\gamma\delta$ fue CD3+CD4-CD8-. La LLTA fue CD4+ CD25+ HLA-DR+. La inmunofenotipificación fue útil para la caracterización de los SLPC.

LINFOMA A GRANDES CELULAS ANAPLASICO O LINF. Ki 1 (ALCL) DESCRIPCION DE 14 CASOS.

* Zerga M., * Cicco J., * Saavedra J., * Lizza N., # Schmitz L., # Chirife A., * De María H.
Servicios de * Hematología e # Inmunopatología. Instituto de Oncología "Angel H. Roffo". UBA.

Introducción: El ALCL es una variedad infrecuente (2 a 7 %) de los linfomas no Hodgkin (LNH). Se trata de un linfoma a grandes células que reacciona fuertemente con el Ac. Mo. Ki 1 (anti CD 30), y que puede ser de fenotipo T o B. Se distingue una variante primaria (de novo), y una variante secundaria, consecutiva a otras enfermedades linfoproliferativas: micosis fungoide, enfermedad de Hodgkin (EH), etc.

Objetivo: describir la presentación y las dificultades para el diag. A.P. de una serie de 14 casos.

Pacientes y métodos: 14 pacientes con diagnóstico de ALCL (8 V y 6 F).

Resultados: La edad del grupo osciló entre 18 a 83 años (media 40 años). Cinco pacientes fueron diagnosticados luego del análisis retrospectivo de preparados anatomopatológicos, mientras que en los nueve restantes el diagnóstico de ALCL fue el inicial. Las variantes secundarias de ALCL se observaron en 5 pacientes (1 en el grupo histórico y 4 en el grupo de diagnóstico inicial). Los procesos linfoproliferativos iniciales correspondieron a LNH (inmunoblástico) en 1 pac. y EH en 4. En dichas variantes secundarias, el ALCL apareció luego de 1 a 13 años (media 5.4 años) del proceso inicial. Las variantes primarias de ALCL (9 pac) correspondieron a 4 pac. del grupo histórico y 5 del grupo de diagnóstico inicial. Se destaca que estos últimos fueron derivados a la Institución con otros diagnósticos (melanoma, liposarcoma, leiomioma epitelioide gástrico, carcinoma anaplásico gástrico y EH). Respecto de la forma clínica de presentación, se observó alta incidencia de compromiso extranodal y otros factores de mal pronóstico en ambas variantes de ALCL (primarios y secundarios).

Conclusiones: 1. Las características clínicas del grupo no difirieron de los datos de la literatura. 2. Se destacan las dificultades para el diagnóstico AP y el aporte imprescindible de la inmunopatología. 3. Se requieren mayores series de pacientes con tratamientos más homogéneos para determinar la terapéutica más apropiada.

43

TRATAMIENTO DE LINFOMAS NO HODGKIN CON PROTOCOLO COPP-BLAM

Lavarda M.; Ruibal S.; Rizzi M.; Tavella P.; Jarchum G. Sanatorio Allende. Córdoba.

En 1982, la experiencia con COPP BLAM I (2ª generac.) para el trat de linfomas de Grado Intermedio-Alto fue publicada por el Cornell University Medical College (RC 72%). Nosotros hemos analizado retrospectivamente 29 ptes con diag. de L.N.H tratados con protocolo COPP BLAM (CFM 400-700 mg/m² d1; Vcr 1.4 mg/m² d1; Adriam 40-70 mg/m² d1; bleom 15u d15; Pred. 40 mg/m² d1-10; Procarb 100mg/m² d1-10). La dosis de CFM y Adriamicina fue aumentada progresivamente, y en ptes con buen PS se inició dosis full desde el inicio. Las características de los ptes fueron las siguientes: edad media 55 años; M./F. 12/17. El 86% presentaba sint B; 45% LDH elevada; 17% masa bulky; 58% VSG elevada; PS 0: 38%, PS 1: 48%, PS 2: 10% y PS 3: 4%. El 22% fueron EI, EII 27%, E III 27% y EIV 24%; histología bajo grado 4 ptes, grado intermedio 24 ptes y 1 pte alto grado. 7 ptes tuvieron presentación extraganglionar (5 GI, 1 óseo, 1 testicular). Resp. Completas se observaron en el 72% y Resp Parciales en el 28% de los casos. Luego de un seguimiento de 35 meses 7 ptes fallecieron por progresión de enf. de base y 3 ptes presentaron enf. activa. La toxicidad fue aceptable. Sobre 153 ciclos, neutropenia G IV 11 ciclos, flebitis 3, pulmonar 1, SLT 1, infecciones severas 7. No hubo mortalidad relacionada a tratamiento. El esquema COPP-BLAM es al menos tan efectivo como CHOP en primera línea y debido al bajo número de ptes es difícil valorar el rol de la intensificación inicial con antraciclinas y ag. alquilantes pero una tendencia a mayor respuesta fue observada.

44

LINFOMA DE CELULAS DEL MANTO (LCM). NUESTRA EXPERIENCIA

Dres. Vijnovich Barón A., Lucero G., Tartas N., Amoroso Copello M., Korin J., Barazzutti L., Ferro H., Sánchez Avalos J. - Centro de Patología y Citología. Unidad de Investigaciones Oncohematológicas. Consultorios de Estudios Hematológicos. Hospital Francés.

El LCM se presenta en pacientes mayores de 50 años, con Estadio clínico avanzado. Síntomas B. Adenopatías, Esplenomegalia, compromiso de Médula ósea (MO) y expresión en Sangre periférica. Histológicamente el ganglio presenta patrón nodular- nódulos o manto- y difuso. En bazo compromete pulpa blanca con extensión a pulpa roja. La biopsia de MO muestra infiltración focal o difusa. Las células son pequeñas y monomorfas; ha sido descrita una variante linfoblatoide y recientemente una variante de células grandes. El inmunofenotipo característico es: IgS + predominantemente lambda. CD5+, CD10 -, CD19 +, CD20+ y CD23-. En citogenética es característica la t (11;14) y a nivel molecular el reordenamiento del gen bcl-1. Con el objeto de destacar las características diferenciales de esta entidad presentamos nuestra experiencia en el diagnóstico de 8 pacientes. 6 de sexo masculino y 2 de sexo femenino; edad media: 57 años. Clínicamente se presentaron con: esplenomegalia 7/8, compromiso de MO 7/8, expresión en sangre periférica 6/8, adenopatías periféricas 4/8, compromiso extranodal 1/8. Histológicamente se estudiaron 4 ganglios linfáticos observándose patrón de manto 3/4, nodular 3/4 y difuso 2/4. Los bazos (3) presentaron infiltración de la pulpa blanca y roja. Las BMO (13) mostraron infiltración intersticial y focal. La celularidad fue de pequeñas células. No obtuvimos variante linfoblatoide. En un bazo demostramos células grandes. Dos pacientes concurren a la consulta con diagnóstico previo de linfoma folicular y leucemia linfática crónica. El resultado del inmunofenotipo efectuado en 6 pacientes fue: IgS + monoclonal Lambda (5), Kappa (1), CD5+ , CD19+ , CD20+ , CD10 - y CD23-. Sólo en un paciente se efectuó estudio citogenético y molecular hallando t (11;14) y rearreglo del gen bcl-1. La evolución fue: fallecidos (3/8), en tratamiento (5/8). Las biopsias adicionales en el curso de la enfermedad: BMO (6), ganglio linfático (1) mostraron persistencia de infiltración. Consideramos que es importante el reconocimiento de esta entidad dada la semejanza histológica con otros linfomas y su peor pronóstico evolutivo y destacar la forma de presentación con esplenomegalia e infiltración de médula ósea, tal como ocurrió en el 50% de nuestros pacientes.

"MINI SUPER CHOP" EN EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA NO HODGKIN

Prates, M.V.; Milone, J.; Bordone, J.; Napal, J.

Instituto de Trasplante de Médula Ósea (ITMO), Fundación Mainetti, La Plata.

Entre noviembre de 1989 y mayo de 1997 utilizamos el Protocolo CHOP-E con dosis intermedias de ciclofosfamida (CFM) (CFM 1,5 g/m² día 1, Adriamicina 50 mg/m² día 1, Vincristina 1,4 mg/m² día 1, Etopósido 180 mg/m² días 1 y 2). Todos los pacientes utilizaron G-CSF comenzando el día 5 hasta la recuperación hematológica. Los enfermos con estadios localizados (Ann Arbor) (AA) I-II recibieron 4 ciclos de quimioterapia (QMT) seguida de Radioterapia (RDT) en campo comprometido; estadios avanzados AA III-IV recibieron 6 ciclos de QMT con o sin RDT solo en territorios bulky. Se analizaron un total de 28 pacientes. 10 mujeres y 18 varones con una media de edad de 43 años con un rango de 19 a 68. 14 pacientes de estadios localizados y 14 con estadios avanzados. De acuerdo a la histología 10,7% (3 pac) alto grado; 78,6% (22 pac.) grado intermedio y 10,7% (3 pac) bajo grado. Al momento de la presentación 21 (75%) pacientes son evaluables; 7 (25%) están bajo tratamiento. La mortalidad relacionada al tratamiento es del 0%.

18 pacientes (85,7%) obtuvieron remisión completa (RC) 15 (71,4%) permanecen en RC, 1 (4,7%) en remisión parcial, 4 (19 %) fallecieron por progresión a los 12, 13, 18 y 51 meses del diagnóstico. Se perdió el seguimiento de 1 paciente (4,7%) a los 19 meses del diagnóstico. La \bar{x} de seguimiento es de 23 meses (r 3-57). La sobrevida global para este grupo de pacientes es de 79 % y la sobrevida libre de eventos es del 70 % ambas proyectadas a los 48 meses. Este Protocolo demuestra que la RC y la SLE resultan superiores al esquema CHOP convencional. Seguimientos mas prolongados y un estudio randomizado debería demostrarlo.

EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFOMA T DEL ADULTO (LLAT) ASOCIADA A HTLV₁ DE INCIDENCIA FAMILIAR EN ARGENTINA.

Prates, M.V.; Cobos, M.; Bordone, J.; Napal, J.; Bouzas, B.; Milone, J.

Instituto de Trasplante de Médula Ósea (ITMO) Fundación Mainetti. La Plata.

Se describe el primer caso familiar de LLAT asociado a HTLV₁ en Argentina. A dos hermanos nacidos en el país (provincia de Buenos Aires) y sin antecedentes de migración a zona endémica, se les diagnosticó LLAT separados por un corto período de tiempo. A partir del diagnóstico de confirmación del 1° caso se realizó estudio serológico de todos los hermanos resultando de los 6 estudios 4 positivos (dos desarrollaron la enfermedad, las otras 2 mujeres asintomáticas de 54 y 57 años) y 2 negativos (varón de 60 y mujer de 62 años) (aglutinación de partículas e inmunofluorescencia).

Los 2 pacientes, uno masculino de 59 años con forma aguda y otro femenino de 63 años con forma linfomatosa, que desarrollaron enfermedad se presentaron con leucocitosis con expresión periférica, hipercalcemia, hepatomegalia, poliadenomegalias y uno de ellos masas en partes blandas y lesiones cutáneas hiperpigmentadas.

El primer paciente recibió tratamiento con CHOP por 4 ciclos falleciendo por progresión de enfermedad con compromiso meníngeo a los 5 meses del diagnóstico.

La 2° paciente inició tratamiento con CHOP, 2 ciclos con buena respuesta, y luego se indicó Interferón alfa en dosis escalonadas hasta llegar a 9 millones de unidades internacionales y Zidovudine 1 gr/día dividido en 4 tomas. Actualmente a los 13 meses del diagnóstico se encuentra en remisión parcial. Se evalúa la posibilidad de que el tratamiento antiviral e inmunomodulador haya tenido impacto en la prolongación de la sobrevida del 2° caso.

Este es el 1° caso familiar de LLAT en Argentina, la evolución del 1er paciente ha sido característica, mientras que en la 2° se consiguió prolongar significativamente la sobrevida.

47

LINFOMAS POST-TRANSPLANTE. Viñuales S, Makiya M, Morandi A, de La Canal A, Dibar E, Ferraris J, Vulcano N, Dagostino D, Algranati J, Bargas F, Livellara B, Fantl D, Penchansky D, Albervide J, Iastrebnier M, Altuna D, Kuperman S, García H, Nucifora E.

Hospital Italiano de Buenos Aires.

Desde 1965 hasta Junio de 1997 se transplantaron en el Hospital Italiano de Bs. As. 667 pacientes: 272 renales, 190 hepáticos, 184 cardíacos y 10 trasplantes de médula ósea, 6 pulmonares y cardiopulmonares.

Se han registrado en esta población 12 casos de linfomas, 6 en trasplante renales, 3 en cardíacos, 2 hepáticos y 1 cardiopulmonar

La edad de presentación fue desde 2 hasta 58 años, con una media de 26 y el tiempo transcurrido desde el trasplante al diagnóstico de la enfermedad maligna fue desde 1 mes hasta 14 años con una media de 4 años.

Recibieron triple esquema inmunosupresor (Corticoides, Azatioprina y Ciclosporina A), y en un caso se agregó OKT3.

Los sitios de aparición fueron óseo multicéntrico 2, piel multicéntrico 2, hepático 1, renal 1, pulmonar 1, y el resto como síndrome adenomegálico.

Histológicamente 9 fueron linfomas difusos de grandes células, 1 linfoma de Burkitt, 1 linfoblástico T, 1 difuso de linfocitos pequeños B con participación del virus de Epstein Baar.

Tuvieron evolución fatal 7 pacientes, 3 en forma inmediata sin recibir tratamiento, de los otros 4 ptes. 2 fallecieron con compromiso de SNC, 1 por sépsis en neutropenia crítica, 1 por progresión de la enfermedad, 5 pacientes están vivos, 3 en remisión, 1 de ellos post-nefrectomía que fue curativa, en un caso post suspensión de la inmunosupresión y en el tercer caso luego de 5 ciclos de CHOP. Los otros 2 restantes se encuentran bajo tratamiento con quimioterapia mas radioterapia en un caso.

Conclusión: En base a los datos procedentes de los países con gran experiencia en trasplantes de tejidos es esperable que esta entidad se presente con mayor frecuencia. Es sabido que la inmunosupresión crónica facilita la aparición de enfermedades malignas. El tratamiento de las mismas es aún un dilema, al que nos enfrentaremos cada vez con mayor frecuencia.

48

LINFOMAS B PRIMARIOS DE PIEL. PRESENTACION DE 13 CASOS.

Dras. Dragosky M., Alcaraz S., Luchetta P., Marquez M., Devoto L.

Servicio de Hematología del Hospital de Oncología María Curie, Buenos Aires.

La localización primaria de un linfoma de progenie T en piel ha sido reconocida y estudiada en forma detallada, conociéndose sus variantes clínicas y evolutivas. No sucede así con los linfomas de progenie B, considerados una rareza y comunicados en forma aislada. Recientemente, la aplicación sistemática de las técnicas de inmunomarcación y biología molecular permitió su correcta identificación como una entidad con características propias dentro de los linfomas extranodales. Por definición se presentan con compromiso cutáneo único, sin evidencia de manifestaciones extracutáneas por un período no menor a 6 meses desde la estadificación.

Presentamos una población de 13 pacientes, 7 de sexo femenino y 6 masculino, con un rango de edades de 52 a 78 años, con una media de 65. La localización fue: en miembros inferiores 5 casos (muslo, 4 izq. y 1 der.), cabeza 3, miembros superiores 3 (brazo 2 y antebrazo 1), dorso 1, y múltiple 1 (tronco, extremidades, cabeza).

En todos los casos se realizó estudio inmunohistoquímico que permitió diagnosticar la progenie B. Los subtipos histológicos fueron: 6 de bajo grado, 6 de intermedio y 1 de alto grado de malignidad, según WF. El tratamiento instituido, de acuerdo a la histología y extensión fue: radioterapia local y quimioterapia (protocolos COP, CHOP, Leukeran+prednisona).

De los 13 pacientes, 12 alcanzaron remisión completa (RC) y 1 parcial (RP). 7 pacientes recayeron, entre 6 meses y 5 años de la RC, los 3 casos con compromiso generalizado, uno de ellos con aparición de un componente monoclonal IgG, no alcanzaron nueva RC y fallecieron. Los 4 que presentaron recaídas locales respondieron con nuevas RC.

Continúan en control 10 pacientes, 9 en RC y 1 en RP, por un período de 6 a 132 meses, media de 49,8.

Destacamos el interés para hematólogos y dermatólogos en el estudio e identificación de este grupo de linfomas, diagnosticados como pseudolinfomas o considerados casos de excepción, y que han sido tipificados y clasificados en fecha reciente.

Aplicación de la citometría de flujo para el diagnóstico y monitoreo de enfermedad residual en Leucemia de Células Vellosas.

Sarmiento MA, Bengió R, Sarto A, Arrossagaray G, Pappalardo C, Palacios MF, Scolnik MP. IHEMA/ Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires.

La leucemia de células vellosas es un síndrome linfoproliferativo caracterizado por esplenomegalia, pancitopenia, infiltración de médula ósea y células leucémicas circulantes con prolongaciones citoplasmáticas, con una incidencia del 2% sobre el total de las leucemias. El diagnóstico de esta entidad está dada por la identificación de tricoleucocitos en médula ósea y sangre periférica, y la reacción de fosfatasa ácida tartrato resistente positiva. Recientemente se ha descrito el patrón inmunofenotípico de los tricoleucocitos, caracterizado por la expresión de los antígenos CD19, CD20 (de alta intensidad), CD22, FMC7 con coexpresión de los antígenos CD11c, CD25 y el antígeno CD103 (reconocido por los clones B-ly7 y HML1), siendo este último patognomónico para el diagnóstico de esta enfermedad. Se presentan 9 pacientes a los que se le realizó el inmunofenotipo diagnóstico y el seguimiento post-tratamiento de presencia o ausencia de enfermedad residual. De los 9 pacientes 7/9 resultaron positivos para el CD25 y para el CD11c. Los 4/9 casos en los que se realizó el CD103 resultaron positivos. 4/9 presentaron restricción de la cadena liviana Kappa y 4/9 restricción de la cadena liviana Lambda. En 5 casos, con criterio de remisión hematológica, se investigó enfermedad residual por citometría de flujo posterior al tratamiento, hallándose tricoleucocitos residuales en 1/5 casos. El presente trabajo demuestra la importancia de la inmunomarcación al diagnóstico y en el seguimiento de la leucemia de células vellosas, permitiendo la detección de enfermedad residual cuando se utilizan los 3 anticuerpos monoclonales (CD11c, CD25, CD103) asociados a los específicos para el linaje B.

TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA A CELULAS VELLOAS CON 2-CLORODEOXIADENOSINA (2-CDA). Cacchione R., Riveros D., Garay G., Fernández J. y Dupont J. CEMIC. Buenos Aires

La 2-CDA ha demostrado actividad mayor en enfermedades linfoproliferativas crónicas indolentes, particularmente en la leucemia a células vellosas que es un desorden linfoproliferativo crónico a células B, caracterizado por células mononucleares en sangre periférica y un patrón infiltrativo típico en médula ósea y bazo. Desde octubre de 1993 hasta la actualidad han ingresado 7 pacientes, todos de sexo masculino, con una edad promedio de 55 años (41-70). La media del hematocrito fue 28,5% (25-35%), leucocitos $5.800/mm^3$ (1.400-26.800), con sólo un paciente en rango leucémico. Todos los pacientes tenían descripción de linfocitos atípicos en sangre periférica en un rango de 10 a 90%. La media de plaquetas fue $64.500/mm^3$ (25.000-150.000) con 3 pacientes con manifestaciones purpúricas. Sólo 3 registran episodios infecciosos frecuentes. La esplenomegalia en el momento del 1º diagnóstico estaba presente en 5 pacientes en un rango de 4 a 25 cm. La infiltración de médula por linfocitos atípicos estuvo entre 45 y 90%. 4/7 fueron médulas con hipoplasia y 3 presentaron fibrosis. El 100% tuvieron una citometría con CD19, CD20, CD25 y CD11c positivos. Dos pacientes fueron esplenectomizados y dos pacientes recibieron interferón durante 1 y 2 años respectivamente, ambos con respuesta parcial mayor, y recayeron posteriormente. La dosis de 2-CDA fue 0,1 mg/kg/día x 7 en infusión continua endovenosa para todos los pacientes. Dos pacientes recibieron 2 ciclos. Todos los pacientes lograron remisión completa hematológica. La remisión continúa en todos los pacientes con una duración entre 11 y 48 meses. La toxicidad clínica fue: 2 pacientes tuvieron pancitopenia severa y fiebre durante las 6 semanas posteriores a la aplicación. No se registraron infecciones oportunistas durante la remisión. La 2-CDA es una droga útil en el tratamiento de la leucemia a células vellosas con remisiones hematológicas duraderas en todos los pacientes tratados.

51

TRATAMIENTO DE TRICOLEUCEMIA (TL) CON 2 CLORODEOXIADENOSINA (CDA).
 Autores: Alonso M, Jarchum G, Tavella P, Palazzo E, García JJ, Berretta A, y Lavarda M. Grupo Hematológico de Córdoba.

Se evaluó la característica poblacional y respuesta a CDA de 10 pacientes con TL en el periodo 91-97 de acuerdo a las características poblacionales y a la respuesta al tratamiento. La edad promedio al diagnóstico fue de 61 años. La relación masculino-femenino fue de 9/1. Al diagnóstico 6 pacientes se presentaron por complicaciones infecciosas, 1 esplenomegalia, 1 pancitopenia, 1 anemia y 1 síndrome diarreico. Además 4 presentaron fiebre y 3 pérdida de peso. 9 tuvieron esplenomegalia, 6 hepatomegalia y 4 adenomegalias. El PS estuvo entre 70 y 100%. Como tratamiento previo 4 recibieron interferon, 2 esteroides y 1 COP y esplenectomía. La médula ósea tuvo celularidad disminuida en 8 e infiltración por TL y/o linfocitos en 7. En el laboratorio 7 tuvieron pancitopenia, 1 plaquetopenia, 1 anemia y leucopenia, 1 anemia, plaquetopenia y leucocitosis y 6 presentaron linfopenia. Todos fueron tratados con CDA 0,09 mg./kg. por siete días. Resultados: de 8 pacientes evaluables para respuesta hubo 7 remisiones hematológicas completas y 1 remisión hematológica parcial. De los que obtuvieron remisión completa no hubo recaídas con un seguimiento medio de 27,1 meses con un rango de 9 a 37 meses. El tiempo medio para alcanzar la remisión completa fue de 57 días. Toxicidad: leucopenia 100% G III-IV; plaquetopenia 60% G III-IV; neutropenia 100% G III-IV; anemia 30% G III; fiebre 40% G III-IV. La mortalidad fue de 1 paciente por sepsis. En conclusión, la CDA logra un alto índice de remisiones completas continuadas. Las características de los pacientes -previo tratamiento- asociadas a la toxicidad hematológica de CDA hacen de éstos un grupo de alto riesgo para complicaciones.

52

**EL TRATAMIENTO DE LA TRICOLEUCEMIA CON 2-CLORODEOXIADENOSINA
 PROPUESTA DE UN REGISTRO NACIONAL DE DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO**

Autores: Aggio M, Bartomioli M, Fantl D, Musso A.

Se presentan cinco pacientes con Tricoleucemia (HCL), tres varones y dos mujeres, edad promedio 48,4 años (34-68). Todos fueron tratados con 2-clorodeoxiadenosina (Cladribine), en dosis de 0,1 mg/kg/día durante 7 días seguidos, por vía subcutánea (SC) o por infusión intravenosa continua (IV) dependiendo de las condiciones del paciente. La vía SC se utilizó en dos pacientes y la IV en tres, con buena tolerancia y escasos efectos secundarios. La administración SC se practicó en forma ambulatoria, sin ningún inconveniente. Los pacientes no requirieron internación, salvo para la administración IV del fármaco. Se obtuvo remisión completa en todos los casos; sólo uno requirió un segundo curso de tratamiento (buena respuesta inicial pero progresión a las dos semanas por lo que se indicó el segundo curso). El control evolutivo, aunque breve (5-18 meses) no ha mostrado recaídas ni complicaciones de importancia. **CONCLUSIONES:** se destaca la efectividad de la 2-clorodeoxiadenosina para el tratamiento de la HCL. La administración SC (de preferencia en abdomen) es sencilla, bien tolerada (aún con la forma farmacéutica, disponible en la actualidad) y permite el tratamiento ambulatorio. Se plantea la posibilidad de realizar un relevamiento de casos (Registro Nacional por la Sociedad Argentina de Hematología) y diseñar un protocolo para el tratamiento de la HCL con 2-clorodeoxiadenosina por vía SC.

Estudio multicéntrico en Leucemia Linfática Crónica con Fludarabina. Informe preliminar. Bezares RF, Murro H, Marquez M, Dragosky M, Bengio R, Korin J, Aguirre R, Anselmo A, Basso A, Rudoy S, Zerga M, Sanchez Lucero A, Huberman A, Pavlovsky S, Bullorsky E, Campestri R, Cicco J, Goldstein S, Penschasky L, Duffour C, Palmer L, Fantl D, Flores G, Peiro S, Pujal S, Celebrin L, Ruberto E, Santarelli MT.

Entre 6-95 y 6-97 ingresaron al protocolo 92 pacientes (p) de los cuales 84 fueron evaluables para este análisis. Sesenta y tres p eran refractarios o recaídos y 23 p vírgenes de tratamiento (t). La mediana de edad fue 66 años (26-80) y la relación M/F: 45/39. Los estadios según Binet fueron A: 4, B: 40 y C: 40. La mediana de β_2 microglobulina fue 4.80 (1.5-24.3) y de LDH 351 (101-843). Presentaron esplenomegalia tumoral 27 p y linfocitosis $>150000 \times \text{ml}$ 18 p. El tratamiento consistió en Fludarabina 25 mg x Kg ev x 5 días cada 28 días hasta un máximo de 6 ciclos. Al realizar este análisis, 60% de los p habían completado 3 ciclos y 39% había finalizado el tratamiento. La evaluación de la respuesta se realizó de acuerdo a las sugerencias de la ASH (Blood 1996) obteniéndose 61% de respuestas globales (RC:18% + RP:43%); 11 p. no presentaron ningún grado de respuesta objetiva y fueron considerados como fallo del tratamiento. El análisis de toxicidad se efectuó en base a los 351 ciclos administrados y se registraron 72 episodios de toxicidad hematológica y 18 infecciones grado 3-4. La mediana del tiempo libre de progresión (TLP) para los vírgenes de t fue de 16 m, con un estimado de TLP de 80% (IC 95%, 41-98), en tanto para los previamente tratados fue de 8 m con un estimado de 20% (IC 95%, 04-46), respectivamente a los 12 m ($p = 0.0324$). La mediana de TLP global fue 12 m, siendo el estimado al año de 34% (IC 95%, 13-56). El estimado de supervivencia (SV) para los vírgenes de t fue 84% (IC 95%, 50-96) con una mediana de 21m, mientras en los tratados resultó de 52% (IC 95%, 28-71) a los 20 m ($p = 0.1452$). La mediana de SV fue de 7 meses para los no repondedores en tanto aún no fue alcanzada para los p con RC o RP. De acuerdo a estos resultados preliminares podemos concluir que con Fludarabina se obtienen en nuestro medio resultados similares en LLC, a los reportados en la literatura para estudios multicéntricos.

FLUDARABINA, IDARUBICINA Y DEXAMETASONA (FID), EN LINFOMAS DE BAJO GRADO DE MALIGNIDAD EN ESTADIOS AVANZADOS COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA. Guy Garay, Lydia Huttes, Dardo Riveros, Roberto Cacchione, José Fernández, Vicente Vázquez y Juan Dupont. Grupo Cooperativo de Oncohematología.

La mayoría de los pacientes con linfomas indolentes son controlados con quimioterapia en forma transitoria y recaen y progresan después de una respuesta inicial al tratamiento con agentes alquilantes, con o sin prednisona. La utilización de monodrogas análogos de purinas como la fludarabina, y análogos antraciclínicos como la idarubicina ha demostrado buenas respuestas clínicas en estudios preliminares. Nuestro grupo ha diseñado un protocolo utilizando fludarabina, idarubicina y dexametasona (FID) para el tratamiento de primera línea de los linfomas de bajo grado de malignidad avanzados (excluyendo la leucemia linfocítica crónica y la leucemia a células vellosas). ESQUEMA FID: fludarabina 25 mg/m²/ev días 1, 2 y 3, idarubicina 6 mg/m²/ev día 1, dexametasona 20 mg/día/oral o ev x 5 días, trimetoprim-sulfametoxazol en dosis de 320 y 1600 mg dos veces por semana x 6 ciclos. Ingresaron al estudio 15 pacientes, con una edad media de 61 años (37-73). Relación Fem/Masc 6/9. 11 pacientes tenían estadio IV con infiltración de médula ósea, y en 6 pacientes se documentó radiológica o citológicamente enfermedad visceral (pulmón 3, tubo digestivo 1, renal 1, derrame pleural 1). 4 pacientes mostraron linfocitosis atípica y sólo 1 de ellos en rango leucémico (25.000/mm³). La $\beta_2\text{M}$ estuvo elevada en 5 casos (3.1-11.1 ng/ml). La histología se distribuyó en: Folicular células pequeñas 7, folicular mixto 5, folicular a células grandes 2 y a células del manto 1. Diez pacientes completaron los 6 ciclos o terminaron el protocolo, 4 (40%) lograron remisión completa clínica y radiológica. Dentro de los respondedores se incluyeron 1 pts con infiltración de médula ósea, 1 con enfermedad pulmonar y médula ósea, 1 con enfermedad digestiva extensa y médula ósea y un paciente con estadio III B. Todos los restantes tuvieron respuesta parcial de grado variable, 3 de los cuales terminaron después del tercer ciclo por considerarse inferior al 50%. La toxicidad clínica fue hematológica grado III en 2 pacientes de 10 evaluados (20%), infecciones grado II en 2 pacientes (20%). No hubieron episodios de neumonitis intersticial. Todos los pacientes toleraron el 80-100% de la dosis prevista. Los resultados preliminares de este estudio permiten inferir que la combinación de análogos purínicos, antraciclínicos y esteroides pueden ser una alternativa de tratamiento en los linfomas de bajo grado.

55

MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS DEL SNC ASOCIADAS AL TRATAMIENTO DE LA LLA EN PEDIATRIA

D Rosso, M Felice, M Slago, F Sackmann-Muriel. Hospital de Pediatría J P Garrahan. Buenos Aires.

OBJETIVOS: 1) Determinar la frecuencia de trastornos neurológicos agudos del SNC durante el tratamiento de la LLA en Pediatría. 2) Caracterizar los mismos y definir la etiopatogenia probable. 3) Establecer un algoritmo de evaluación para estos pacientes.

POBLACION: Desde Enero '90 y Junio '97 que ingresaron 508 pacientes (pts) sucesivos con diagnóstico de LLA. Fueron excluidos los pacientes cuya enfermedad de base y/o infecciones explicaban la sintomatología neurológica. Sólo se analizaron los primeros episodios de cada paciente, siendo que muchos de ellos se repitieron y/o modificaron.

RESULTADOS: Se constataron eventos neurológicos en 19 pts (3.8%), (M: 11/ F: 8): 16 fueron crisis convulsivas (12 generalizadas); 2 alteraciones motoras (1 paraplejía irreversible y 1 ataxia con temblor intencional y descomposición del movimiento); 1 severo deterioro de la conciencia. A excepción de este último, las complicaciones neurológicas no fueron fatales. De los episodios registrados, 11 se produjeron durante el protocolo I, 5 durante el protocolo II, 1 en un bloque de Alto Riesgo, y 2 durante la etapa de mantenimiento. En cuanto a la etiopatogenia se encontró: 8 atribuibles a trastornos de la coagulación [4 hemorragias (1 con hipofibrinogenemia y 1 con trombocitopenia severa), y 4 trombosis (2 con disminución constatada de antitrombina III)]; 3 asociados a hipertensión; 1 a desmielinización; y de los 7 restantes no se halló la causa aparente.

CONCLUSIONES: La incidencia de complicaciones del SNC durante el tratamiento de la LLA en niños es baja. No hubieron episodios relacionados a altas dosis de Metotrexato o citarabina como los descritos en la literatura. Es notable la distribución de los eventos en las etapas de inducción y reinducción con una probable asociación a la L-asparaginasa. Aproximadamente la mitad de los episodios se deben a alteraciones de la hemostasia.

56

Factores pronósticos en Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) Protocolo 1-LLA 90 (GATLA)

Dibar.E. Lastiri.F. Makiya.M. Svarch.E. Armendariz.H. Rosso.A. Picón.A. Negri.P. Ruiz.N. Buij.C. Gomel.M. G.A.T.L.A.

El Grupo Argentino de Tratamiento de Leucemia Aguda, comenzó en Abril de 1990 un protocolo tipo BFM para LLA Pediátrica.

Los pacientes fueron estratificados en Riesgo estandar(RE): Buena respuesta a los corticoides al día 8 (BRC) menos de 5% de blastos en médula ósea al día 33 (Mo33) con factor de riesgo <0.8 sin masa mediastinal (MM) ni infiltración de SNC (ISNC). Riesgo intermedio(RI): BRC y Mo33, FR>0.8 con MM y/o SNC. Riesgo alto(RA): Pacientes sin BRC y/o sin Mo33.

Los pacientes RE fueron tratados con protocolo I-M-III y mantenimiento. Los pacientes RI recibieron protocolo I-M-II e igual mantenimiento. Ninguno recibió radioterapia(R).

El RA recibió protocolo I, seis bloques de poliquimioterapia, R y mantenimiento.

Resultados: Riesgo	Pacientes	RC%	SNC%	SLE%	SV%
RE	175	166(94%)	4.2	64	78
RI	314	306(95%)	4.3	65	73
RA	58	37(62%)	2.7	9	24
TOTAL	647	598(92%)	3.8	60	71

Se analizaron desde el punto de vista pronóstico los siguientes factores: edad, sexo, número de leucocitos(L), BCR, Mo15, Mo33 y la presencia o no de MM e ISNC.

Luego de analizar diversos modelos de regresión los valores que resultaron con mayor poder predictor fueron: L, BRC, Mo15, Mo33.

Los pacientes con LLA con >50.000 L al diagnóstico y/o sin BRC, sin Mo15, sin Mo33 son de mal pronóstico tanto para la SV y SLE independientemente de las otras variables analizadas.

RECAÍDAS (R) EN LLA PEDIATRICA : RESULTADOS DE UN PROTOCOLO PILOTO

M Felice, R Quinteros, L Diaz, E Alfaro, P Zubizarreta, G Chantada, F Sackmann-Muriel. Departamento de Hemato-Oncología. Hospital de Pediatría J P Garrahan Buenos Aires. Argentina.

El principal obstáculo para lograr la curación de los pacientes(pts) con LLA es la R. Se han ensayado diversas estrategias para rescatarlos, con pobres resultados. En un estudio previo fueron ingresados 33 pts. De ellos, sólo 2 se encuentran en Remisión Completa (RC). Analizamos la eficacia y toxicidad de un protocolo para R de LLA, con combinación de bloques de Alto Riesgo y mantenimiento rotacional semanal. Desde Sept'94 hasta Febrero'97 se llevo a cabo un protocolo, adaptado del ALL-REZ/BFM 90, con una pre-fase de 10 días de prednisona, seguida de 6 bloques de Alto Riesgo (altas dosis de quimioterapia), radioterapia (profiláctica o terapéutica) y una fase de mantenimiento rotacional semanal con 4 pares de drogas, hasta completar 2 años de tratamiento. Ingresaron 40 pts (M:29/F:11), con una edad mediana al momento de la R de 9,4 (2,5-16,7) años. No fueron evaluables 5 pts (SDown=2, rechazo de tratamiento=1 y abandono del 1er tratamiento=2). La localización de la R fue: MO y MO combinada=26 pts (65%), Extra MO= 9 pts. La RC fue obtenida en 82,8% (29/35) de los pts; 3 pts fallecieron durante la fase de inducción (sepsis con foco abdominal= 2 e hipoglucemia severa= 1) y otros 3 no obtuvieron la RC. Recibieron TMO alogénico 3/29 pts, de los cuales sólo 1 vive en 2a.RC (+16 m). De los restantes 26 pts, 9 presentaron una segunda R y 2 pts fallecieron en RC. Con una media de seguimiento de 20 (8-32) meses, continúan en 2a. RC 16 pts (SLL= $0,32 \pm 0,142$). Durante el mantenimiento se registraron sólo 14 internaciones por intercurencias infecciosas.

CONCLUSIONES: 1) Alto porcentaje de RC (82,8%). 2) Durante el mantenimiento el número de intercurencias fue bajo y la tolerancia muy buena. 3) Si bien el seguimiento es corto la SLL parece superior a la del protocolo anterior en nuestra institución.

PROPUESTA PARA LA DEFINICION DE GRUPOS DE RIESGO EN RECAIDAS (R) DE LLA

M Felice, L Diaz, R Quinteros, E Alfaro, P Zubizarreta, G Chantada, F Sackmann-Muriel. Departamento de Hemato-Oncología. Hospital de Pediatría J P Garrahan (HPG). Buenos Aires. Argentina.

La definición de grupos de riesgo (GR) para los pts con LLA R es controvertida. Analizamos los resultados del protocolo piloto desarrollado en el HPG, aplicando GR adaptados del protocolo ALL-REZ/BFM 95. Desde Sept'94 a Feb'97 ingresaron 35 pts evaluables (M:27/F:8), con una edad media al recaer de 9,4 (2,5-16,7) años. El sitio de la R fue: MO y MO combinada (MOc)=26 pts, Extra MO= 9 pts. El inmunofenotipo fue: Común=25 pts, Pre-B= 4 pts y "T"=6 pts. Tres variables definieron los GR: **A)** Sitio de la R [Extra MO y MO/MOc]; **B)** Duración de la 1ªRC [$<18m$ =Muy temprana, $18-30m$ = Temprana, $30-48m$ =Tardia y $>48m$ =Muy tardia]; y **C)** Inmunofenotipo[T y no T]. De su combinación resulta la siguiente estratificación:

INMUNOFENOTIPO	NO "T"		"T"	
	EXTRA-MO	MO Y MOc	EXTRA MO	MO Y MOc
TIEMPO				
Muy temprana	REC2	REC3	REC3	REC3
Temprana	REC1	REC2	REC2	REC3
Tardia	REC1	REC2	REC1	REC2
Muy tardia	REC1	REC1	REC1	REC2

La distribución de estos 35 pts en los REC es la siguiente REC1=10 pts, REC2= 16 pts y REC3= 9 pts. La SLL de todo el grupo fue $0,32 \pm 0,142$, y por GR: REC1= $0,90 \pm 0,095$; REC2= $0,40 \pm 0,134$ y REC3= $0,11 \pm 0,105$ ($p=0,0036$). **CONCLUSIONES:** 1) Las 3 variables consideradas permiten separar adecuadamente a los pts en 3 grupos con pronóstico claramente diferente. 2) Esta división permitirá adecuar la intensidad del tratamiento en cada subgrupo. 3) En el grupo REC3 los resultados son muy pobres y deben plantearse nuevas estrategias para su tratamiento.

59

Leucemia Mieloblástica aguda en niños. Armendáriz H; Fynn A; Jakus O, Gomez S; Alba L; Martínez M; Ferrère E; Cabrerós G; Formisano S. *Hospital de Niños S.M. Ludovica La Plata*

Desde agosto 91 a noviembre 96 ingresaron 30 pacientes (ptes) con diagnóstico de LMA, 13 varones y 17 niñas. La mediana de edad fue 5.5 años (rango 4 meses-15 años). Según la clasificación FAB: M0 2 ptes., M1 3 ptes; M2 7 ptes, M3 6 ptes, M4 5 ptes, M5 4 ptes., M6 1 pte. y M7 2 ptes. En 25 ptes se realizó estudio citogenético, las alteraciones más comunes fueron t(8;21) en 6 ptes con M2, t(15;17) en 4 ptes con M3, trisomía 8 en 4 ptes. Los niños fueron tratados según tres protocolos sucesivos (BFM 83/87 y GATLA 90). Alcanzaron la remisión completa 27 (90%). La mediana de aplasia post-inducción fue de 26 días (r 8-65 días). Durante la inducción dos ptes fallecieron por hemorragia y leucostasis (7 %) y otro fue refractario al tratamiento falleciendo 6 meses más tarde luego de un TMO alogénico.

En remisión completa fallecieron dos ptes por sepsis a Gram negativo y candida respectivamente, luego de las intensificaciones con Ara-C a altas dosis (7%). Permanecen en primera remisión completa 9 ptes, cinco tratados exclusivamente con quimioterapia, con una mediana de rto. leucocitario de $15.2 \times 10^9/l$ al diagnóstico - 4 ptes. con M2 - y cuatro con TMO alogénico.

Quince pts (mediana de rto. leucocitario al diagnóstico $37 \times 10^9/l$) recayeron (M0 13, M0 y SNC 1 y SNC 1) La media de recaída fue 10 meses (rango 4 meses a 28). Fue perdido el seguimiento de un pte. Se realizó TMO alogénico en 6 ptes luego de la primera recaída, 5 fallecen: 1 por EICH agudo y 4 por recaída hematológica; solo uno permanece en segunda remisión estable luego de 5 años. El tiempo medio de seguimiento fue de 33 meses (rango de 7 a 71 meses). **Conclusión:** En nuestro grupo se obtuvo un alto porcentaje de remisión completa pero el principal obstáculo para la curación fueron las recaídas hematológicas. Solo permanecen en RC ptes con subtipo M2 con t(8;21) , con bajo rto.leucocitario y los trasplantados en primera remisión.

60

LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA PEDIÁTRICA. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON PROTOCOLO 4-LMA-90 GATLA.

Rosso AJ., Armendariz H., Lastiri F., Martinez Rolon J., Elena G., Negr. Aranguren P., Lavado G., Gomel M., Dibar E. e Instituciones del GATLA/GLATHEM, Buenos Aires, Rep Argentina

Entre Abril/90 y Abril/97 ingresaron en Protocolo 4-LMA-90 (tipo BFM) 202 pacientes (pts) con diagnóstico de Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA). Material y métodos. De los 202 pts ingresados resultaron evaluables 166 pts. Características al diagnóstico: Edad (mediana): 6 a (rango 5m-25a); Sexo (M/F): 96/70; Subtipo FAB: M0 9, M1 18, M2 44; M3 23, M4 28, M5 17, M6 9, M7 10, SMD 4 y No informado 8; RGB (mediana): $17.2 \times 10^3/mm^3$ (rango 0.3-690.0), Rpt $30 \times 10^3/mm^3$ (0-571) y Hb 7.9 grs% (3.0-6.4). Tratamiento: consistió en 1) Régimen inducción intensivo Arac+Ida+Etopósido, 2) Consolidación en dos (2) fases con 6MP+PRED+VCR+ADR+Arac y . con 6MP+CFM+Arac, 3) Intensificación por dos (2) ciclos con altas dosis Arac+VP16, 4) Mantenimiento con 6MP diario y Arac en pulsos mensuales durante 18 meses. Prevención SNC se realizó con Arac+DMT. Resultados: 1) Respuesta al tratamiento de inducción

#Pts	#RC(%)	#RP	#NR	#DOI (%)
166	113 (68)	10	8	35 (21)

2) Eventos en RC: MO 42, MO+SNC 3, MO+piel 2, MO (LLA) 1, no informado 2 y fallecidos en RC 12; 3) Causas de muerte en inducción (DOI): sepsis 17, hemorragias 15, IRA 2, Desconocido 1. El análisis de Sobrevida Libre de Eventos (SLE), Remisión Continua Completa (RCC) y Sobrevida Global (S), a 48 mo fue del 29%, 42% y 39%, respectivamente. Conclusiones: 1) El régimen de inducción utilizado resultó eficaz para alcanzar alto índice de RC, aunque más bajo que el protocolo original BFM/87, 2) El porcentaje de DOI resultó más alto (21%) que el protocolo original, debiendo hacer un gran esfuerzo para mejorar éste aspecto, 3) La SLE se ubicó también por debajo (29%) de los resultados del protocolo original.

Linfoma de Burkitt en pediatría. Fynn A; Armendáriz H; Gomez S; Jakus O; Alba L; Martínez M; Cabrerros G; Ferrere E. *Hospital de Niños S.M. Ludovica.* La Plata

Desde noviembre /80 a julio/95, se trataron 30 niños (47 % varones) con diagnóstico de B-NHL. En el Grupo I (anterior a 1988) 15/30 ptes recibieron un protocolo que consistía en resección quirúrgica del tumor abdominal más quimioterapia con Ciclofosfamida, Vincristina, y bajas dosis de Metrotraxato. En el Grupo II (posterior a 1988) 15 ptes. recibieron solamente quimioterapia según protocolos B-NHL BFM 86-90. De acuerdo a la clasificación de Murphy, 4 ptes. fueron estadios II, (13%), 22 ptes estadios III (74%) y 4 ptes estadios IV (13%).

	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
Grupo I	0	4	10	1
Grupo II	0	0	12	3

En el Grupo I todos tenían enfermedad abdominal, un pte. también con compromiso en médula ósea. En el grupo II el sitio comprometido más frecuente fue abdominal en 12 ptes. (80%), en SNC 1 pte., 3 ptes. (20%) con ganglios linfáticos en cuello y cabeza, 2 también tuvieron compromiso de médula ósea.

Todos los ptes. del grupo II y 10 del grupo I alcanzaron la remisión completa.(RC). En el Grupo I se observaron : 3 sepsis relacionadas con el procedimiento quirúrgico, 2 enfermedades refractarias, y 4 recaídas, uno de ellos en 2da. RC estable. Las recaídas se produjeron antes de los 8 meses del diagnóstico. La sobrevida libre de eventos (SLE) a 5 años fue 57% en el Grupo I vs 100% para el Grupo II ($p=0,0016$) **Conclusión:** se encontró una diferencia significativa entre ambos grupos. El linfoma B pediátrico puede ser curado con quimioterapia intensiva, no siendo necesaria la resección quirúrgica.

ENFERMEDAD DE HODGKIN EN LA INFANCIA. Armendáriz H; Fynn A; Gomez S; Jakus O; Alba L; Martínez M; Cabrerros G; Ferrere E. *Hospital de Niños S.M. Ludovica.* La Plata

En el periodo comprendido entre 1982 a 1995 se trataron en nuestra institución 41 pacientes, menores de 18 años, con diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin. El propósito de este estudio retrospectivo es presentar las características clínicas, la incidencia de virus de Epstein -Barr (EBV) y la respuesta al tratamiento en este grupo de pacientes. Fueron estadificados clínicamente con una combinación de radiografía de torax, linfografía, tomografía computada y más recientemente centellografía con galio. No se realizaron laparotomías ni esplenectomías. La población estuvo compuesta por 27 varones y 14 mujeres (1.9: 1) con una mediana de 11 años (rango entre 3 y 18 años). Los tipos histológicos fueron : celularidad mixta 18 pacientes (44%), esclerosis nodular 12 (30%), predominio linfocitario 10 (24%) y depleción linfocitaria 1 paciente (2%). Los estadios clínicos fueron IA 7 ptes, IIA 13 ptes., IIB 1 pte., IIIA 9 ptes., IIIB 1 pte., y IV B 10 ptes. En 33 pacientes se investigó la presencia de EBV por el método de hibridación in situ para ARN mensajero del EBV (EBER), fue positivo en 31 niños(94%). No se hallaron diferencias en los tipos histológicos. Todos los pacientes fueron tratados con una combinación de COPP-ABVD y 16 recibieron además radioterapia. 40 pacientes lograron la remisión completa (97.5 %). Hubo 5 recaídas, uno de ellos rehusó continuar con el tratamiento y los cuatro restantes se encuentran en segunda remisión estable luego de quimioterapia de rescate. La mediana de recaída fue 1 año (de 1 a 14 años). La sobrevida global es del 95% con un seguimiento medio de 5.5 años (1 a 15 años). No observamos leucemias ni tumores secundarios. La evolución clínica aún en pacientes con estadios avanzados fue excelente. La alta proporción de EBV en niños con EH en nuestra área no parece tener implicancias pronósticas.

63

Comportamiento de la ferritina en el HIV pediátrico: su asociación con el deterioro inmunológico.
 Gaddi E, Balbaryski J, Laucella S, Quiroz H, Cantisano C, Candi M, Giraudi V. Hosp. P. Elizalde. Inmunología. Bs.As.
 Aunque la ferritina (Ft) es fundamentalmente una proteína que almacena hierro, también ha sido vinculada con una variedad de efectos inmunosupresores asociados con la inmunidad celular. En pacientes adultos con SIDA se ha observado un aumento en los niveles séricos de esta proteína relacionado con la progresión de la enfermedad. En este trabajo, se evaluó el comportamiento de la Ft en 73 pacientes pediátricos HIV (+), agrupados según el grado de compromiso inmunológico (E1, E2, E3), y el grado de anemia (Hb $>$ 10 gr/dl ó Hb $<$ 10 gr/dl), con un total de 416 determinaciones de Ft. Según Dallman y col., se consideró como intervalo normal de referencia, para la edad de nuestros pacientes, los valores de Ft entre 12 y 70 ng/ml. Los resultados obtenidos fueron:

		Ft 12-70 ng/ml	Ft $<$ 12 ng/ml	Ft $>$ 70 ng/ml
E1 n = 44	Hb $>$ 10 gr/dl	56 % (19/34)	2 % (1/34)	42 % (14/34)
	Hb $<$ 10 gr/dl	50 % (5/10)	30 % (3/10)	20 % (2/10)
E3 n = 22	Hb $>$ 10 gr/dl	10 % (1/10)	-----	90 % (9/10)
	Hb $<$ 10 gr/dl	17 % (2/12)	-----	83 % (10/12)

Así se observó que un alto porcentaje de niños HIV (+) con compromiso inmunológico severo, presentaban valores de Ft aumentados, independientemente de su grado de anemia, mientras que en los niños con menor compromiso inmunológico, los niveles de Ft fueron normales o bajos y dependientes de sus niveles de hemoglobina. El incremento de la Ft, en estadios de mayor deterioro inmunológico se asociaría con el de las citoquinas pertenecientes al perfil TH2, relacionado con la progresión de la enfermedad, que inducen la síntesis de esta proteína.

64

UTILIDAD DE INDICES DE MICROCITOSIS:

Speroni J, García M, Aixelá M. II Hematológicas-Academia Nacional de Medicina Buenos Aires

Objetivo: Comparar tres índices de microcitosis y volumen corpuscular medio entre las dos anemias microcíticas más frecuentes en nuestro medio. **Material y métodos:** Se estudió tres grupos: 1-ferropenia (n=80), 2- β talasemia menor (n=75) y 3- normal (n=77). Criterios de selección: grupos 1 y 2: VCM $<$ 80 fl, Grupo 1: sideremia $<$ 60 μ g/dl, grupo 2: HbA₂ $>$ 3,5%, sin bandas anormales en electroforesis en acetato-alcalino, sin ferropenia. Hemograma (CELLDYN 1700). Índices de microcitosis: Mentzer Mt (VCM/RBC), Función discriminatoria DF (VCM-Hbx5-3,4), Srivastava Sr (HCM/RBC). **Análisis estadístico:** Kruskal-Wallis **Resultados:** Media \pm SD: RBC ($\times 10^{12}/l$): 4,44 \pm 0,84/ 5,92 \pm 0,75/ 5,01 \pm 0,47, Hb (g/dl): 8,99 \pm 2,56/ 11,01 \pm 1,38/ 14,14 \pm 1,21 ; Hto (l/l): 31,71 \pm 7,55/ 36,33 \pm 5,96/ 42,25 \pm 7,00, VCM (fl): 72,04 \pm 6,81/ 62,28 \pm 5,25/ 86,44 \pm 3,76, en los grupos 1, 2 y 3, respectivamente. Mt: 16,78 \pm 3,33/ 10,28 \pm 3,03, DF: 17,13 \pm 10,57/ -2,5 \pm 11,16, Sr: 5,00 \pm 1,26/ 3,26 \pm 0,69, en los grupos 1 y 2, respectivamente. Las diferencias fueron altamente significativas en todos los parámetros (p=0,0000). Efectividad de certeza diagnóstica de los índices en cada patología: 1-Mt 95,0%, DF 95,0%, Sr 87,5%, 2-Mt 90,7%, DF 74,7%, Sr 81,3%. **Conclusiones:** 1-el VCM debe ser el primer parámetro considerado para discernir entre las estas dos anemias microcíticas, 2-la aplicación de los índices de microcitosis es de utilidad para seleccionar, en primera etapa, entre ambas, 3-el índice de Mentzer resultó el de mejor certeza.

FRECUENCIA DE MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS EN NIÑOS CON INFECCIÓN HIV.

Drelichman G, Basack N, Fallo A, Batista J, Schwalb G, Gutiérrez M, Maro A, Choclin A, Freigeiro D, Lopez E, Bustelo P. División Hematología, Infectología, Hosp. de Niños "Dr. R. Gutiérrez", Buenos Aires.

Los pacientes con infección HIV tienen con frecuencia alteraciones hematológicas. **OBJETIVO:** presentar nuestra experiencia en niños con infección HIV en los que se analizó las manifestaciones hematológicas en relación a los estadios de la enfermedad. **MATERIALES Y MÉTODOS:** Del 02/92 a 12/96 ingresaron 153 pac. con infección HIV de adquisición perinatal, X edad 26,4 m (1-84), 72 F, 81 M. Se realizaron: estudios de sangre periférica, índices hematimétricos, reticulocitos, Coombs directa, ferremia, TIBC, saturación, ferritina, dosaje de folatos y en algunos casos punción y/o biopsia de médula ósea. **RESULTADOS:** 133/153 pac. (87%) presentaron citopenias aisladas o combinadas. Se detectaron: 1) **anemia** en 122 pac. (79.7%). En 39 pac. estuvo asociada con leucopenia o trombocitopenia. Se relacionó con deficiencia de hierro (44%) y/o presencia de infecciones agudas (33%). En 6 pac. (5,3%) la anemia fue secundaria al uso de AZT. 2) **leucopenia**: 29 pac. (18.9%). En 23 pac. se presentó junto con anemia. 3) **trombocitopenia**: 23 pac. (15%). En 16 pac. estuvo combinada con anemia y en 2 pac. con leucopenia. 4) **pancitopenia** en 4 pac. (2.6%) 3 pac. evolucionaron a aplasia medular severa. 5) **tumores**: 1 LNH no linfoblást.

Estadio	Nº de nacientes	Anemia	Leucopenia	Trombocitopenia
A	31	25	4	1
B	39	24	6	8
C	83	73	19	14
Total	153	122 p=0.04	29 n/s	23 n/s

CONCLUSIÓN: en niños con infección HIV la anemia es la citopenia más frecuente. Los niños en estadio C presentaron el mayor porcentaje de anemias en relación a los otros estadios (A y B), esto no pudo ser demostrado para la leucopenia y la trombocitopenia. Sólo en el estadio C se encontró pancitopenia periférica. Con respecto a la toxicidad hematológica de drogas hubo una relación estadísticamente significativa entre leucopenia y AZT ($p=0.003$) y TMS ($p=0.02$) pero no hubo relación de estas drogas con anemia o trombocitopenia. Fallecieron durante la evolución 40/153 pac. (26.1%) y no se observó relación entre las manifestaciones hematológicas y la muerte a excepción del paciente con linfoma.

PREVENCIÓN DE LA ANEMIA DEL PREMATURO MEDIANTE EL USO PRECOZ DE ERITROPOYETINA RECOMBINANTE (rHuEPO). RESULTADOS DE UN ESTUDIO MULTICENTRICO RANDOMIZADO.

Donato H, Rendo P, Vain N, Prudent L, Larguía M, Vivas N, DiGregorio J, García C, Vecchiarelli C, Subotovsky P, Solana C, Valverde R, Gorenstein A, Marangunich L. Sanatorio de la Trinidad, Clínica Suizo-Argentina, Clínica del Sol, Instituto Médico de Obstetricia, Sanatorio Otamendi, Sanatorio Jockey Club, Clínica Independencia, Laboratorio Bio Sidus. Buenos Aires.

La utilización de rHuEPO desde la 3ª semana de vida ha mostrado ser útil para disminuir el requerimiento transfusional (RT) en pretérminos de muy bajo peso de nacimiento (MBPN). Para establecer si el comienzo más precoz del tratamiento sirve para disminuir el RT total y/o el de las primeras 2 semanas de vida, randomizamos 71 MBPN (PN < 1250 gs) para recibir rHuEPO a 1.250 UI/Kg/semana (GRUPO A; n: 36) o Placebo (GRUPO B; n: 35), desde el día 2 al 14; posteriormente, todos recibieron rHuEPO (750 UI/Kg/semana) durante 6 semanas más. Los grupos fueron similares en edad gestacional, pesos al nacimiento y al fin del tratamiento, volumen de sangre extraída (VSE) y severidad clínica. El Hto fue mayor en el grupo A que en el B ($p<0.05$) durante las primeras 3 semanas. Los valores de reticulocitos fueron superiores en el grupo A a los 11, 14 y 21 días ($p<0.05$). Durante todo el estudio no hubo diferencias en número de pacientes transfundidos (A= 23 (64%) vs. B= 22 (63%), transfusiones/paciente (A= 2.1 ± 2.2 vs B= 2.1 ± 3.1) o volumen transfundido (A= 29.8 ± 35.1 vs B= 32.9 ± 46.5 ml/Kg); también en las primeras 2 semanas el RT fue similar (A= 1.03 ± 1.25 vs B= 1.06 ± 1.57 transf./pac.). Recibieron transfusiones mayor cantidad de niños con VSE superior a 30 ml/Kg - 29/34 (85.3%) - que con volúmenes menores - 16/37 (43.2%) - ($p<0.05$). Solo en el subgrupo de niños con PN < 800 gs y VSE > 30 ml/Kg se observó menor RT en el grupo A (0.73) que en el B (1.83) durante la 2ª semana ($p<0.05$). No hubo complicaciones de importancia. La administración precoz de rHuEPO produce una rápida respuesta reticulocitaria, que no parece ser suficiente como para disminuir el requerimiento transfusional temprano.

67

Respuesta a la Eritropoyetina recombinante humana (rHuEpo) en pacientes con anemia y cáncer. Informe preliminar. Rendo P, Specterman S, Lastiri J, Varela M, Goldstein S, Pallotta MG. Hospitales Italiano y Durand, Bio Sidus. Buenos Aires.

Con el propósito de evaluar la eficacia y toxicidad de la rHu Epo, las variables predictivas de respuesta y los parámetros de calidad de vida (CV), se efectuó un estudio prospectivo en pacientes con anemia ($Hb < 9 \text{ gr/dl}$) y cáncer. Se administraron 150 UI/kg de rHuEpo (SC, tres veces por semana) a 21 pacientes, 8 hombres y 13 mujeres, edad media 59.1 años, 16 de ellos con quimioterapia y 12 con infiltración de la médula ósea (MO+). Se registró un aumento de $Hb > 1 \text{ gr/dl}$ en 15 pac. (71%), 12 de los cuales la normalizaron (57%). El promedio de transfusiones mensuales fue 0.94 pretratamiento y 0.31 post tratamiento ($p=0.02$). En 1 paciente se observó hipertensión arterial. El factor predictivo positivo de respuesta fue el aumento de $Hb > 0.5 \text{ gr/dl}$ a las dos semanas ($p=0.006$). No predijeron respuesta el pico reticulocitario, el nivel basal de Epo, los niveles de citoquinas (IL1, IL6 y TNF), la MO+, y la quimioterapia. La ferritina mayor de 1100 ng/dl o su descenso menor de 40% fueron factores predictivos negativos. No hubo mejoría en los parámetros de CV. Conclusiones: La rHu Epo es útil en el tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer porque aumenta la Hb y reduce el requerimiento transfusional. El aumento precoz de Hb predijo la respuesta a la rHu Epo y los niveles elevados de ferritina o su escasa disminución fueron factores adversos. Los parámetros de calidad de vida no mejoraron en esta población.

68

IDENTIFICACIÓN MOLECULAR DE LAS MUTACIONES DE BETA TALASÉMICOS (β Th) HETEROCIGOTAS DE ROSARIO. SANTA FE.

Bragos J, Noguera N, Tallano C, Morisoli L, Milani A.

Cátedra y Servicio de Hematología. Fac. de Cs. Bioq. y Farm. U.N.R. Suipacha 531. 2000. Rosario.

El objetivo del presente trabajo fue estudiar una población de β Th heterocigotas pertenecientes a familias no relacionadas e investigar, basándonos en el origen étnico de los individuos, las mutaciones más frecuentes.

Se estudiaron 34 pacientes mayores de 1 año, β Th heterocigotas clasificados como tales por métodos convencionales: hemoglobina (Hb) A_2 aumentada, $Hb F < 5\%$. En todos ellos se obtuvo ADN genómico de sangre periférica por el método de "salting out" y se investigó la presencia de las mutaciones: codon 39 C→T ($\beta^0 39$), intron 1 nucleótido 110 (IVS 1-110) G→A ($\beta^+ 1-110$), IVS 1-1 G→A ($\beta^0 1-1$) aplicando la técnica de PCR modificada denominada ARMS (amplification refractory mutation system).

Todos los pacientes estudiados eran de origen italiano y se encontraron 17 pacientes (50%) heterocigotas para la mutación $\beta^0 39$, 10 pacientes (29%) heterocigotas para la mutación $\beta^+ 1-110$ y 4 pacientes (11,7%) heterocigotas para la mutación $\beta^0 1-1$. Tres pacientes no pudieron ser identificados con estas mutaciones.

Los resultados obtenidos con las tres mutaciones estudiadas permiten identificar el genotipo del 90,7% de la población en estudio, siendo estos datos coincidentes con los publicados por Italia y Francia.

ESFEROCITOSIS HEREDITARIA(EH): PACIENTES ESTUDIADOS ENTRE JULIO 1990-JUNIO 1997
Erramouspe, B., Iparraguirre, B., Chiappe, G. y PENNESI, S. Servicio de Hematología,
Hospital Francés, Buenos Aires.

La EH es una de las anemias hemolíticas hereditarias más comunes, con una incidencia de 1/5.000 individuos, frecuencia subestimada, ya que la condición de portador del gen de EH puede ser asintomática. Es un síndrome heterogéneo respecto a la severidad clínica, herencia, morfología de hematíes y defectos moleculares que la determinan. Presentamos nuestra experiencia y técnicas de estudio de nuestra casuística entre julio/90 y junio/97. Estudiamos 170 individuos pertenecientes a 66 familias de los cuales 107 se encontraron afectados, con herencia dominante en 61 familias y 5 con herencia recesiva o mutación de novo. El síndrome se expresó en 55 hombres y 52 mujeres. Edades al diagnóstico: 5 meses a 74 años. En 96 pacientes se halló esplenomegalia y en 35 litiasis vesicular. Los pacientes presentaron hombres adultos hematocrito % 30 a 45; mujeres adultas 26 a 42 y niños 18 a 37. Reticulocitos %: 3.4 a 20.2. Esferocitos ++/+++ y hematíes espiculados y/o pinzados en 15 sujetos. Bilirrubina total mg/dl.: 1.10 a 3.90. Fragilidad osmótica diferida: aumentada. Autohemólisis %: sin glucosa 3.34 a 23.6; con glucosa 0.50 a 4.32. Haptoglobina mg/dl.: no dosable a 35. LDH mU/ml.: 180 a 410. Se descartó deficiencia cuantitativa y cinética de piruvato kinasa (PK), glucosa-6-fosfato dehidrogenasa (G-6-PD) y hemoglobinas inestables. Se esplenectomizaron 98 pacientes con remisión completa y todos los pacientes con litiasis vesicular fueron colecistectomizados. Se demostró la variación fenotípica y hereditaria. La EH es la 2da. eritropatía congénita (107), después de hemoglobinopatías (3.560), deficiencia de G-6-PD (95), PK (4), 5'PN (1), eliptocitosis hemolítica (2), diagnosticadas en el mismo periodo.

ELIPTOCITOSIS HEREDITARIA: DEFICIENCIA DE BANDA 4-1_b

Bovcon M, Aixalá M Hematológicas-Academia Nacional de Medicina. Bs Aires

Objetivo: Presentación de una paciente con eliptocitosis hereditaria con deficiencia de la proteína 4-1 a expensas de la fracción b del citoesqueleto de la membrana eritrocitaria. **Material y métodos:** paciente caucásica, sexo femenino, 35 años. Hemograma (contador hematológico CELL DYN 1700); LDH: cinético; Bilirrubina (Bili) Jendrassik; Haptoglobina (Hp): inmunodifusión radial; ferritina: EIE; Autohemólisis: Kostinas; Resistencia globular Dacie; corridas proteínas SDS-PAGE: Fairbanks y Laemli, con tinción Coomassie-blue. **Resultados:** RBC: $4,42 \times 10^{12}/l$, Hb: 12,7 g/dl, Hto: 40,0 l/l, VCM: 90 fl., HCM: 29 pg, CHCM: 32 g/dl, reticulocitos $71,0 \times 10^9/l$ morfología eritrocitaria: moderada anisocitosis, marcada eliptocitosis (79% grado 2 y 21% grado 1); bili indirecta: 1,00 mg/dl; Hp 45 mg/dl; LDH 130 UI/l; Ferritina 39 ng/ml; Coombs directa negativa; Fragilidad corpuscular media: 0,44 g/dl, hemólisis incipiente 0,50 g/dl, fragilidad corpuscular media post incubación 0,52 g/dl, autohemólisis ligeramente aumentada que corrige con agregado de glucosa. SDS-PAGE Fairbanks: relación banda 4-1/3 disminuida: 19,4% (normal 27,7 \pm 6%) SDS-PAGE Laemli: disminución de la fracción 4-1_b. Tres hijos: uno normal, dos con eliptocitosis (uno de ellos con importante hemólisis neonatal) **Conclusiones:** Los estudios electroforéticos permitieron conocer la alteración proteica causante de esta eliptocitosis (no frecuente), bien definida, previamente, por los estudios hematológicos del laboratorio.

TALASEMIA INTERMEDIA: CARACTERIZACION DEL DEFECTO GENETICO POR BIOLOGIA MOLECULAR.

Abreu MS, Varela V, Rossetti LC, Choclín A, Pirotta Ucha E, Targovnik HM. División Hemato-Oncología Hosp. Niños "R. Gutiérrez", Cátedra de Genética y Biología Molecular, Ftd. de Farmacia y Bioquímica (UBA) y CONICET. Servicio de Hematología Pediátrica del Htal. de Clínicas "José de San Martín".

Las alteraciones genéticas que se manifiestan bajo el síndrome de talasemia (tal) intermedia son variadas. Se presentan 3 pacientes con dicho síndrome en los cuales se realizó el estudio por biología molecular de los genes de α - y β -globina para establecer el mecanismo fisiopatológico. **Material y métodos:** Son 3 pacientes de sexo femenino, con diagnóstico de β -tal intermedia en los cuales se analizó el ADN genómico purificado de leucocitos de sangre periférica; los alelos β -tal se tipificaron por PCR e hibridación con sondas alelo específicas para las mutaciones IVS-I nt 1, 6 y 110, codón 39 e IVS-II nt 1 y 745; las alteraciones en el gen de α -globina se investigaron por Southern Blot.

Resultados

Valores hematológicos y alelos talasémicos hallados

	GR ($\times 10^{12}/l$)	Hb (g/dl)	Hto (%)	VCM (fl)	HbF (%)	HbA ₂ (%)	mutación β -tal (+/-)	gen α	edad
SS	4.70	8.5	27.5	58.5	16.9	3.1	(β^0) codon 39	$\alpha\alpha\alpha/\alpha\alpha$	20 m.
VM	4.60	8.8	28.4	61.9	18.5	4.1	(β^0) IVS-II nt 745	$\alpha\alpha\alpha/\alpha\alpha$	2 a.
MF	4.48	9.2	27.0	60.0	30.0	4.4	(β^0) IVS-I nt 6	$\alpha\alpha\alpha/\alpha\alpha$	21 a.

Discusión. La presencia de un alelo con 3 copias del gen α ($\alpha\alpha\alpha$) no produce alteraciones del hemograma en un individuo sin β -tal; pero la copia adicional, al aumentar el desbalance de cadenas α : β (característico de la β -tal) determina una mayor expresión fenotípica de la mutación β -talasémica. Así se explica la mayor severidad del cuadro clínico y hematológico que presentan estas 3 pacientes en relación a los individuos portadores de las mismas mutaciones de β -tal, pero que no son portadores de triple α . **Conclusión.** Ante un paciente con β -tal intermedia que se tipifica como portador de una mutación β -talasémica común (β^+ o β^0) debe investigarse la asociación de un alelo triple α . Se destaca el valor de la biología molecular para dilucidar el mecanismo subyacente.

ANEMIA DE FANCONI. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN DE 16 PACIENTES EN UNA ÚNICA INSTITUCIÓN. Drellichman G, Basack N, Abreu S, Gutiérrez M, Maro A, Schwalb G, Choclín A, Freigeiro D, Bustelo P. División Hematología. Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez", Buenos Aires.

La Anemia de Fanconi (AF) es una anemia aplásica constitucional, autosómica recesiva, caracterizada por pancitopenia periférica, hipoplasia o aplasia medular progresiva, malformaciones congénitas y alteraciones citogenéticas. **OBJETIVO:** revisar las características clínicas, laboratorio y respuesta al tratamiento en 16 pacientes (pts) con AF diagnosticados en este Servicio (1966/96) que representan el 12% del total de anemias aplásicas diagnosticadas en ese lapso. Se evaluaron 16 pts: 4 fem. y 12 masc. X edad al diagnóstico: 5.3 años (7m-11a). En 15/18 pts se encontraron malformaciones asociadas: esqueléticas (57%), microcefalia (33%), hipogenitalismo (30%), pigmentación cutánea (26%), renales (23%), retardo de crecimiento (20%), retardo mental (10%), auditivas (10%), cardíacas (7%). En 9/16 pts se detectó pancitopenia al diagnóstico mientras que el resto debutó con uni o bicitopenia, con desarrollo de la pancitopenia en un período de 1-20 meses (X: 10). Hallazgos hematológicos iniciales: X Hb: 5.36 g% (3.4-10.6); X leuc: $3.8 \times 10^9/l$ (1.2-8.8); X neutrófilos: $1230 \times 10^9/l$ (210-3645); X plaquetas: $10.2 \times 10^9/l$ (2.0-44). En todos los pts se encontró hipo o aplasia medular. El estudio citogenético de linfocitos de sangre periférica reveló en todos los casos fragilidad cromosómica, fracturas, gaps, cromosomas dicéntricos y fragmentación cromosómica. En 12 pts se realizó inducción con DEB siendo positiva en el 100% de ellos. El tratamiento inicial consistió en oximetolona y prednisona. 6 pts realizaron trasplante alogénico de médula ósea (TAMO), 4 HLA idénticos y 2 con stem cells de sangre de cordón (1 relacionado y otro no relacionado). La evolución de los pts con una X de seguimiento de 7.6 años (1m-300m) es la siguiente: de los 10 pts no transplantados, 8 fallecieron (6 hemorragia SNC, 1 hemorragia pulmonar, 1 sepsis), 1 pt vive refractario al tratamiento y el restante se perdió su seguimiento. Todos los pts fueron andrógenos dependientes pero en su evolución el 50% se volvió refractario al tratamiento. De los 6 pts con TAMO, 2 fallecieron (ambos transplantados con sangre de cordón) y 4 viven (66%) con una X de seguimiento de 31.2m (17-69). Los estudios citogenéticos postTAMO fueron normales con DIB negativo. **CONCLUSIÓN:** La incidencia de AF en nuestro Servicio fue del 12% del total de anemias aplásicas. Las malformaciones asociadas fueron muy frecuentes (83%). El TAMO aparece como la única alternativa curativa en estos pts.

ANEMIA DISERITROPOYÉTICA CONGÉNITA TIPO IV. VARIEDAD ARGENTINA. OBSERVACIÓN SOBRE NUEVE CASOS. Drelichman G, Basack N, Gutiérrez M, Schwab G, Abreu S, Maro A, Freigeiro D, Díaz D, Batista J, Choelin A, Bustelo P. División Hematología, Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez", Buenos Aires.

La Anemia Diseritropoyética Congénita (ADC) constituye una patología poco frecuente en la infancia, caracterizada por: herencia autosómica dominante o recesiva, eritropoyesis ineficaz y multinuclearidad eritroblástica. Clásicamente se describen tres tipos. En nuestro país se observan casos con características particulares de ADC tipo IV, variedad Argentina con multinuclearidad bizarra, HEMPAS negativo y limitación a una zona geográfica determinada (Mesopotamia). Se presentan 9 casos de ADC variedad Argentina diagnosticadas en este Servicio en el periodo 1966-1996. **MATERIAL Y MÉTODOS:** 9 pacientes (pac), X edad al diagnóstico: 10 m (6-24), 7 masc y 2 fem. Los hallazgos hematológicos al inicio fueron: macrocitosis (VCM: 100 fl), X Hb: 7.2 g% (5-8.9), X reticulocitos: 1.4% (0.2-7). Medulograma: hiperplasia eritroide, multinuclearidad (X eritroblastos con bi, tri o más núcleos: 15%, cariorexia (4 pac), puentes cromatinicos (3 pac). En 3 pac. se realizó microscopia electrónica que informa anomalías características de diseritropoyesis (eritroblastos gigantes, excentricidad nuclear y anomalías en los depósitos de ferritina). X Ferremia: 122 ug%, X ferritina sérica: 205 ng/ml, T. Perls: aumentado en todos los casos, HEMPAS: negativo, X Hb Fetal: 8.55% (4-18.7). El estudio de médula ósea realizado en los padres (en 6 pac) detectó: anomalía en la serie eritroide (bi o tri nucleados) con cambios de menor intensidad. En todos los casos las familias provenían de la región mesopotámica. En su evolución 2 pac. no necesitaron transfusiones de GR, 4 pac. requirieron número alto de transfusiones (X: 19.5) especialmente durante el primer año y 3 pac. un régimen moderado (X: 4.3); en 3 de los 4 pac. con requerimiento transfusional intenso se usó deferoxamina. Hubo 3 pac. perdidos en seguimiento, el resto entre los 3-4 años de edad no necesitaron soporte transfusional manteniendo Hb entre 10-11g%. **CONCLUSIONES:** Por las características epidemiológicas, citomorfológicas y serológicas creemos que los casos descritos corresponden a ADC tipo IV, variedad Argentina. Dado que la anemia en general es más severa durante el primer año de vida, coincidiendo con un periodo de rápido crecimiento corporal, sugerimos las siguientes pautas para su tratamiento: régimen de hipertransfusión durante este periodo, agregar terapia quelante con deferoxamina en los pac. con alto requerimiento transfusional para evitar la hemosiderosis secundaria.