



Trabajo 1

EVALUACIÓN DE RIESGO PARA SOBREVIDA Y SOBREVIDA LIBRE DE LEUCEMIA EN PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS Y CARIOTIPO NORMAL

C Belli¹, M Lardo², G Arrossagaray¹, F Sakamoto³, G Flores⁴, P. Negri Aranguren³, R. Pérez Bianco¹, R. Bengió¹, I Larripa¹

Instituto de Investigaciones Hematológicas "Mariano R. Castex" (IIHEMA), Academia Nacional de Medicina¹; Servicio de Hematología, Hospital de Clínicas "José de San Martín"²; Hospital "San Martín"³, HGA "Durand"⁴, República Argentina.

Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) comprenden un grupo heterogéneo de desórdenes hematológicos con riesgo de evolución a Leucemia Mieloide Aguda (LMA). La clasificación FAB los divide en 5 grupos y, luego, la OMS los reclasifica eliminando la Anemia Refractaria con Exceso de Blastos en transformación (AREBt) y Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC), entre otros cambios. Alrededor del 50% de los pacientes presentan cariotipo normal, hallazgo asociado con buen pronóstico. Sin embargo, algunos muestran pronta progresión con corta supervivencia (SV). **Objetivo:** evaluar diferentes variables y 6 sistemas pronósticos en pacientes con cariotipo normal al diagnóstico. Se analizó, retrospectivamente, una población total (PT) de 152 pacientes y se compararon los resultados luego de eliminar los subtipos AREBt y LMMC (población remanente: PR). La PT presentó una SV (50%) de 57 meses (m) y una SV libre de LMA (SLL) (75%) de 44 m vs. 63 y 124 m, respectivamente para la PR. La edad, el sexo, % blastos en médula ósea (MO), nivel de hemoglobina (Hb), recuento de plaquetas y número de citopenias fueron útiles para predecir pronóstico en ambas poblaciones (*Kaplan-Meier* y *Long-Rank test*, $p < 0.05$). Todos los sistemas pronósticos evaluados fueron capaces de discriminar diferentes grupos de riesgo. El análisis multivariado (*Cox proportional Hazard Model*, $p < 0.05$) determinó que la edad, Hb y % blastos en MO fueron las mejores variables para SV. Por ende, se desarrolló un nuevo sistema pronóstico puntuando el % blastos en MO como: 0 si es $< 5\%$, $0.5 < 5-9\%$, $1 < 10-19\%$ y $1.5 \leq 20\%$, la edad 0 si es ≤ 60 y $0.5 > 60$ años, Hb 0 si es ≤ 10 y $0.5 < 10$ g/dL. Se determinaron 3 grupos de riesgo: Bajo (0-0.5), Intermedio (Int) (1-1.5) y Alto (> 1.5) con SV (50%) de 131, 32 y 13 m para la PT vs. 131, 43 y 18 m para la PR, respectivamente. El IPSS demostró poseer las mejores variables para la predicción de SLL, determinando 3 grupos de riesgo: Bajo, Int y Alto (Int-2 + Alto) con una SLL (75%) de > 130 , 22 y 4 m para la PT vs. > 130 , 39 y 21 m para la PR, respectivamente. Por lo tanto, los riesgos de SV y de SLL deberían ser evaluados de manera separada, al menos, en pacientes con cariotipo normal.

Trabajo 2

SMD: EXPERIENCIA DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA DEL HOSPITAL "SAN MARTÍN" DE LA PLATA

Dras. Fazio P, Moirano M; Zoppegno L; Bunzel S; Gelemur A.

1 Nº 1897 La Plata Provincia de Buenos Aires

Objetivo: Describir las características y evolución de los pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) ingresados al Servicio en los últimos 8 años. **Material y Método:** estudio retrospectivo descriptivo sobre las características clínicas, anatomopatológicas, citogenéticas y su evolución desde 1/2000 hasta 8/2008. **Resultados:** Ingresaron en ese período 49 pacientes de los cuales 45 correspondían a SMD primario y 4 a SMD secundario a quimioterapia. El promedio de edad fue 61 años (r:20-87); 33 (67.3%) $>$ de 60 años. Relación B&@& 3:1. Se presentaron al ingreso con: síndrome anémico 30 (61.22%), hemorragia 9 (18.36%), infección 2 (4.08%) y asintomático 1 (2.04%). Distribución según clasificaciones: FAB: ARS 48.98%, ARSA6.12%, AREB 34.69%, AREB T 4.08%, LMMC 6.12%. WHO: ARS 12.24%, ARDM 32.65%, AREB I 6.12%, AREB II 30.6%, LMA 4.08%, LMMC 6.12% y Síndrome 5q- 8.16%. Se evaluaron con estudios citogenéticos 40 pacientes. 1 no desarrollo metafases. Correspondieron al grupo de alto riesgo 6 (15.38%), riesgo intermedio 16 (41.02%) y bajo riesgo 17 (43.58%). En base a las características citogenéticas, citopenias y porcentaje de blastos en médula ósea, se calculó el IPSS el cual mostró: Bajo riesgo: 7 (17.94%), intermedio I 19 (38.77%), intermedio II 9 (18.36%) y alto riesgo 4 (10.25%). Tratamientos utilizados: soporte, factores de crecimiento, quimioterapia convencional y trasplante. **Evolución:** Supervivencia media: 24.2 meses (rango 1 a 272 meses). Desarrollaron leucemia aguda 12 (24.5%) con: riesgo intermedio I 4 (33.3%), intermedio II 4 (33.3%), alto 3 (25%) y 1 no fue evaluable por IPSS. Tiempo promedio de evolución a leucemia aguda: 7 meses para el total de pacientes. Según los riesgos la media de progresión fue: intermedio I: 11.2 meses, intermedio II: 4 meses, alto riesgo 5 meses. **Conclusión:** En el grupo de pacientes analizados, las características clínicas y citogenéticas a la presentación y su posterior evolución a leucemia aguda y supervivencia se corresponden con los descriptos en la literatura.

Trabajo 3
SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS (SMD) Y EMBARAZO: DESCRIPCIÓN DE 3 CASOS

Sackmann Federico, Fernández Isolda, Pavlovsky Santiago

Fundaleu

Introducción: Como menos del 10% de los pacientes con SMD son menores a 50 años, poco se conoce sobre los pacientes jóvenes con SMD. Una situación especial es pacientes embarazadas con SMD. Describimos 3 pacientes con SMD de bajo riesgo que han quedado embarazadas. **Caso 1.** Paciente de 26 años que consultó por anemia. La médula ósea mostró cambios displásicos sin exceso de blastos. El estudio citogenético fue normal. Se le realizó un diagnóstico de anemia refractaria (AR) y su pronóstico de acuerdo al Internacional Scoring System (IPSS) fue bajo. Inició tratamiento con rhEPO y transfusiones de glóbulos rojos desplasmados (GRD) periódicas. A los 8 meses quedó embarazada. La rhEPO se suspendió inicialmente pero fue reiniciada en el segundo trimestre, requiriendo a su vez transfusión de 3 unidades de GRD. El recién nacido estuvo internado en neonatología debido a bajo peso al nacer. Luego de 1 año, la paciente se mantiene estable, con una hemoglobina de 8 gr/dl, sin transfusiones. **Caso 2.** Paciente de 31 años que consultó por pancitopenia leve. La evaluación de médula ósea confirmó el diagnóstico de citopenia refractaria con displasia multilineal (CRDM). Luego de 4 años quedó embarazada. Su hemoglobina disminuyó 2 gr/dl durante el embarazo. Tuvo un parto natural sin complicaciones. A los 2 años, quedó embarazada por 2º vez, con la misma evolución hematológica. A los 7 años de seguimiento, la paciente se mantiene con pancitopenia leve, sin signos de progresión. **Caso 3.** Paciente de 29 años que se le realizó diagnóstico de AR a raíz de una anemia macrocítica crónica y cambios displásicos en médula ósea sin exceso de blastos. Inició tratamiento con rhEPO con buena respuesta. A los 7 años de seguimiento quedó embarazada. Durante el embarazo tuvo un descenso de hemoglobina de 1 g/dl, sin requerimiento de transfusiones. Tuvo un embarazo sin complicaciones, parto natural y un recién nacido sano. A los 3 años, quedó embarazada por 2º vez. Durante el embarazo solo presentó descenso de la hemoglobina de 1.2 gr/dl. No requirió ningún tratamiento específico para la AR y el embarazo y parto fueron normales. A 5 años del último embarazo, se mantiene con anemia leve recibiendo rhEPO. Características de las pacientes al diagnóstico

	Edad	Hb	VCM	GB	Plaq	% blastos MO	Subtipo SMD
Caso 1	26	7	99	10200	220000	1	AR
Caso 2	31	11.5	113	3400	89000	1	CRDM
Caso 3	29	10.7	97	5800	175000	3	AR

Conclusión: si bien se trata de pacientes con SMD de bajo riesgo, estas pacientes no han tenido mayor morbimortalidad que la población general y a su vez, el embarazo tampoco alteró la evolución de los SMD.

Trabajo 4
APLICACIÓN DEL INTERNACIONAL SCORING SYSTEM A PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICOS ATENDIDOS EN UNA INSTITUCIÓN

Sackmann F, Fernández I, Pavlovsky MA, Corrado C, Milone G, Pavlovsky A, Pavlovsky, S.

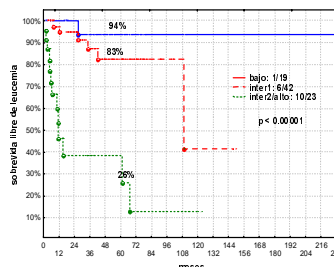
Fundaleu

Introducción: una de las escalas pronósticas más utilizadas en el manejo de los síndromes mielodisplásicos (SMD) es la del Internacional Scoring System (IPSS). Esta escala está basada en el número de citopenias, porcentaje de blastos en médula ósea y alteraciones citogenéticas y permite separar en grupos con distinto riesgo de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA) y sobrevida global (SG). **Objetivo:** evaluar la aplicabilidad del IPSS y su capacidad para diferenciar pacientes con distinto riesgo de progresión a LMA y SG. **Materiales y métodos:** realizamos un estudio retrospectivo sobre los pacientes con SMD atendidos en nuestra institución. Los pacientes que tenían las 3 variables que el IPSS evalúa fueron agrupados según el riesgo. Los cálculos de sobrevida se realizaron utilizando el método de Kaplan Meier y las curvas fueron comparadas con la prueba de log rank. **Resultados:** fueron incluidos 138 pacientes diagnosticados entre 1985 y 2008. Las características de los pacientes se detallan en la siguiente tabla.

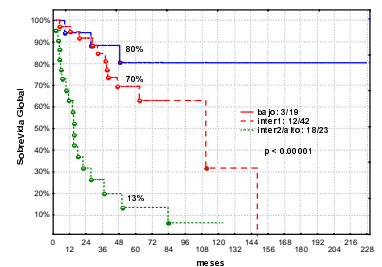
Variable	Nº pts	% pts	Variable	Nº pts	% pts	Variable	Nº pts	% pts
Edad (n, %)			MDS-i	9	7	<5	108	78
<30 años	5	3	Hb (gr/dl)			5-10	17	13
30-65 años	52	38	<10	44	32	10-20	13	9
>65 años	81	59	≥ 10	94	68	Cariotipo analizado	84	60
Sexo (n, %)			GB (x 10 ³ /dl)			Bueno	25	30*
Femenino	65	47	<4	65	47	Intermedio	44	52*
Masculino	73	53	4 – 10	66	48	Malo	15	19*
SMD (n, %)			>10	7	5	No evaluable	14	10
Primario	127	92	Plaquetas (x 10 ³ /dl)					
Secundario	11	8	<100	45	32			
Subtipo OMS (n, %)			≥ 100	93	68			
AR-ARSA	38	27	LDH					
CRDM-CRDMSA	62	45	Normal	100	72			
AREB-1	16	11	Elevada	12	9			
AREB-2	12	9	No realizada	26	19			
Síndrome 5q-	1		Blastos MO (%)					

* con respecto a los cariotipos analizados

Con una mediana de seguimiento de 39 meses (rango 0,6 - 229), 30 pacientes progresaron a LMA y 50 pacientes fallecieron. De los pacientes 138 pacientes, 84 (60%) pudieron ser clasificados según el IPSS; 19 (23%) tuvieron riesgo bajo, 42 (50%) riesgo intermedio y 23 (27%) riesgo alto. La sobrevida libre de leucemia a 4 años fue de 94%, 83% y 26% respectivamente (p< 0.00001). La SG a 4 años fue de 80%, 70% y 13% respectivamente (p <0.00001). **Conclusión:** el IPSS pudo ser aplicado al 60% de los pacientes con SMD y separa grupos con distinto riesgo de progresión a LMA y SG



Sobrevida libre de leucemia según IPSS



Sobrevida global según IPSS

Trabajo 5**SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS ADQUIRIDOS EN LA INFANCIA**

Costa A., Martínez M., Gómez S., Formisano S., Alba L., Schuttenberg V., Ferrére E., Pasti C., Fynn A., Armendáriz H.

Hospital de Niños de La Plata. Scio de Hematología y Servicio de Genética. Calle 14 N 1631 La Plata

Objetivo: Revisar y presentar nuestra casuística de 20 años de acuerdo a la clasificación WHO. Pacientes y métodos: En el período 89-08 se evaluaron 30 ptes. Edad media 3.9 años (r 0.1-16). Rel V:M: 1.5-1. **Resultados:** Los ptes se reagruparon de la siguiente forma:

	Pacientes
I Enf mielodisplásica/mieloproliferativa (20%)	
Lecuemia mielomonocítica juvenil (LMMJ)	5
Ph1- LMC	1
II Enfermedad de Down (30%)	
Mielopoyesis anormal transitoria (MAT)	4
LMA	5
III Síndrome mielodisplásico (50%)	
1. Citopenia Refractaria (CR)	5
2. AREB	7
3 AREB-t	3
Alteraciones citogenéticas (80%)	
Monosomía 7	6
Trisomía 8	4
Alt cr 11	3
Hipodiploidias	1
Normales	10
Evolución: Grupo I 1 pt vivo (1 fallecida post-TMO, 4 muertas por progresión)	
Grupo II 7 pts vivos. (2 pts con LMA muertos por progresión).	
Grupo III CR: 1 pt vivo (1 fallecido post-TMO y 3 por complicaciones). AREB 1 pt vivo post TMO (fallecieron post TMO No relacionado. 2 pts, post TMO relacionado 1 y por progresión. 3. AREB-t 1 pt vivo con quimioterapia. (fallecieron 1 post-TMO. Relacionado y otro por progresión).	

Conclusión: Los pts fueron reclasificados de acuerdo a la clasificación WHO. La mitad de los pts pertenecían al grupo III. El grupo II tuvo la mejor evolución. En esta muestra el trasplante de médula ósea no modificó la sobrevida. Se obtuvo alta tasa de recuperación citogenética siendo la monosomía 7 y la trisomía 8 las más frecuentes

Trabajo 6**MIELODISPLASIA HIPOPLÁSICA ASOCIADA A LINFOMA LINFOBLÁSTICO T (LL-T) EN LA INFANCIA**

Gomez, S Arguello S. Servicio de Hematología y Hemoterapia.

Clínica del Niño Calle 10 y 63 La Plata

Objetivo: Reportar un caso de SMD de aparición temprana en una niña con LL-T y describir sus características clínicas, morfológicas y citogenéticas. **Caso clínico:** Niña de 7 años. Sin antecedentes patológicos. Internación: 11.06 para estudio de neumonía lobar derecha con derrame pleural y evolución tórpida. En la TAC con contraste- con hidrocortisona previa-, se evidencian imágenes nodulares en mediastino anterior que desaparecen a las 24 posteriores al procedimiento. Ante la sospecha de linfoma mediastinal se estudia líquido pleural donde se observan linfoblastos, pero cuyo inmunofenotipo (CF) es inconcluyente. Por toracotomía se confirma LL-T, (biopsia y CF). El estudio citogenético del tumor no desarrollan metafases, en MO es normal. Biopsia y PAMO: hipoplasia medular sin linfoblastos. Inicia Tratamiento con protocolo 1-LNHP 2000 GATLA: Rama Grupo de Riesgo: Terapia semejante a la LLA que incluye dosis acumulativas de ciclofosfamida (max. 3g/m²), dauno-/doxorubicina (max.280mg/m²) Se obtiene al mes Remisión Completa (PET/TAC negativas). Durante las Fases I y II del protocolo I, la niña presenta 5 neutropenias febriles. Durante los 4 ciclos de MTX a 2 gr/m², 3 neutropenias febriles y durante el protocolo II 18 días de neutropenia febril sin foco y mucositis graves reiteradas. Aspecto hematológico: Se evidencia pancitopenias prolongadas post-quimio que imposibilitan la continuación en tiempo del protocolo. (media rto de blancos 2.2 x 10⁹/l, Hb 9.8 gr/dl y plaquetas 28 x 10⁹/l.) En SP se advierte macrocitosis (VCM 110 fl) y células en lágrimas. En 4.08 se realizan biopsia de MO donde se determina: cambios diseritropoyéticos, situación arquitectural de las progenies alterada y megacariocitos hipobulados, citogenético MO: +8 y 1q-; estudios FISH: Gen MLL 1 (11q2.3) normal; alteración +8 (73% de los núcleos analizados). La CF en MO es normal y PET/TAC dedicado: Captación normal. La investigación de Smes de fallo medular o déficit inmunológicos congénitos fueron negativas. Diagnostico final: SMD hipoplásico asociado a LL-T. La niña se encuentra en plan para trasplante alogénico de médula ósea. **Conclusión:** El LL-T con o sin factores predisponentes, o su tratamiento, conlleva riesgo de enfermedades malignas secundarias – 4% a los 15 años-.EL SMD asociado a LL-T, si bien infrecuente, debe diagnosticarse por sus implicancias pronósticas y terapéuticas.

Trabajo 7

CORRELACIÓN CLÍNICO/HISTOPATOLOGICA (HP) EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS (SMD)

R. Campestri*, E. Pintos*/**, A. Miño*, H. Fernandez Greco**, M. de Dios Soler***, M. Narbaitz***

* S. Anchorena /S. Trinidad Mitre. **S. J. Mendez, *** I.I.Hema. Academia Nacional de Medicina.

El diagnóstico de los SMD continúa siendo una de las mayores dificultades en esta patología. La biopsia de médula ósea (BMO) con inmunohistoquímica (IHQ) incrementa la agudeza diagnóstica. **Objetivos:** Correlacionar los hallazgos clínico-hematológicos con los HP en 40 pacientes con SMD. **Material y Métodos:** Se analizaron 40 pacientes con diagnóstico de SMD. AR: 17, AREB-I: 2, AREB-II: 2, ARSA: 2, CRDM: 11, SMD-U: 5, CRMD-RS: 1, según WHO y sus BMO analizadas a ciegas por la hematopatóloga. Anatomía patológica: BMO fijadas en Bouin, incluidas en parafina, con técnicas de HE, reticulina y Perls. Por IHQ se efectuó detección de CD34. Los parámetros de análisis fueron la celularidad global, patrón topográfico, morfológico y maduración de cada una de las series. En especial los megacariocitos, fueron analizados en su número, morfología (micromegacariocitos con o sin displasia nuclear). Hemosiderina: (0 a +++). Fibrosis (EUMMET): grados 0 a 3. CD34: presencia o ausencia de blastos y porcentaje (0-20%). Presencia de acumulación multifocal de precursores CD34+ (AMPC). Con los parámetros anteriores se agruparon en cinco subtipos: Dishematopoyesis tipo I y II (DHP-I y II), dishematopoyesis sugestiva de mielodisplasia (DHP-SMD), Mielodisplasia (SMD) y SMD con exceso de blastos (SMD-EB). **Conclusiones:** A pesar de que en las AR el diagnóstico HP no suele ser certero se pudo evidenciar su relación con SMD en un 50% de los casos. La correlación histológica más evidente de SMD fue con ARSA, RCMD, RCMD-RS, AREB-I y II. Las SMD-U no mostraron evidencias histológicas francas de mielodisplasia pero sí de hematopoyesis inespecífica. Aunque la histología puede ser muy sugestiva de SMD se evidenció la necesidad de efectuar CD34 para la detección de blastos y AMPC. Casos de DHP, por la

	AR	ARSA	RCMD	RCMD-RS	AREB-I	AREB-II	MDS-U
DHPI	4						3
DHP II	4						2
DHP MDS	6	1	3				
MDS	2	1	7	1			
MDS-EB			2		1	2	
SMD/SMP					1		
Total	16	2	12	1	2	2	5

presencia de blastos CD34+, sugirieron un SMD. La displasia megacariocítica continúa siendo un referente para el diagnóstico histológico de SMD. **Resultados**

Conclusiones: A pesar de que en las AR el diagnóstico HP no suele ser certero se pudo evidenciar su relación con SMD en un 50% de los casos. La correlación histológica más evidente de SMD fue con ARSA, RCMD, RCMD-RS, AREB-I y II. Las SMD-U no mostraron evidencias histológicas francas de mielodisplasia pero sí de hematopoyesis inespecífica. Aunque la histología puede ser muy sugestiva de SMD se evidenció la necesidad de efectuar CD34 para la detección de blastos y AMPC. Casos de DHP, por la presencia de blastos CD34+, sugirieron un SMD. La displasia megacariocítica continúa siendo un referente para el diagnóstico histológico de SMD.

Trabajo 8

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS CITOGENÉTICOS DE PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS PROVENIENTES DEL ESTUDIO PILOTO MULTICÉNTRICO E INTERDISCIPLINARIO ORGANIZADO POR LA SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA (SAH)

C Belli¹, A Pavlosky², F Sackman², S Bonacorso³, P Cárdenas⁴, A Vénica⁴, E Nucifora⁴, J Milone⁵, G Alfonso⁶, M Rivas⁷, R Campestri⁸, M Cabrejo⁹, M Agra¹⁰, G Flores¹¹, MV Prates⁵, J Arbelbide⁴.

¹IIHEMA, Academia Nacional de Medicina; ²Fundaleu; ³Hospital de Clínicas "José de San Martín"; ⁴Hospital Italiano Bs. As.; ⁵ITMO. Hospital Italiano La Plata; ⁶Hospital "Posadas"; ⁷Hospital Universitario Austral; ⁸Sanatorio Mitre; ⁹Sanatorio Municipal "J Mendez"; ¹⁰Hospital "Tornú"; ¹¹HGA "Durand".

Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) comprenden un grupo heterogéneo de desórdenes hematológicos con riesgo de evolución a Leucemia Mieloide Aguda (LMA). La frecuencia de alteraciones citogenéticas reportada en los pacientes con SMD *de novo* varía entre el 40-60%, mientras que en los SMD secundarios (SMDs) se incrementa al 65-90%. El objetivo de presente trabajo fue analizar los resultados citogenéticos de los pacientes con SMD provenientes del estudio piloto organizado por la SAH. El estudio citogenético fue realizado en 120 (cultivo de médula ósea: 119, sangre periférica: 1) de los 132 pacientes relevados. Los resultados del análisis de los 100 pacientes con SMD *de novo* (10 registros no evaluables) mostró un 22% de cariotipos alterados, siendo un 5% complejos (CC). Se identificaron un total de 75 alteraciones citogenéticas (3,4/cariotipo aberrante): 44% trisomías, 43% pérdidas parciales o totales, 13% translocaciones o adiciones y 1% inversiones. Los cromosomas mayormente involucrados fueron el Y, 5, 7, 8 y 20. Las alteraciones citogenéticas más frecuentes fueron la pérdida del Y, la del(5q), la pérdida o del(7q) y la trisomía 8. Los pacientes fueron agrupados de acuerdo al riesgo citogenético según el IPSS en: 86% Bajo, 5% Intermedio y 9% Pobre. Los resultados del análisis de los 9 pacientes con SMDs mostraron un 67% de cariotipos normales, incluyendo un 33% de CC. Del total de 42 alteraciones cromosómicas identificadas (7/cariotipo aberrante): 52% fueron trisomías, 36% pérdidas parciales o totales y 12% translocaciones o adiciones. Los cromosomas comprometidos en mayor frecuencia fueron el Y, 5, 7, 21 y 22. Las aberraciones citogenéticas más frecuentes fueron la pérdida o la deleción del brazo largo de los cromosomas 5 y 7. Aunque ningún cariotipo se asoció con el origen del SMD, la frecuencia de cariotipos anormales, CC y el promedio de alteraciones por cariotipo patológico se incrementan en los pacientes con SMDs. Las alteraciones citogenéticas encontradas y los cromosomas mayormente involucrados se corresponden con lo reportado en la literatura.

Trabajo 9**DECITABINE EN LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS: PRIMERA EXPERIENCIA ARGENTINA**

lastrebner M; Prates V; Arbelbide J; Fernandez I; Flores G; Milone G; Sackmann F; Saba S; Orlando S; Basso A; Pavlovsky A; Taborda G; Korin J; Pose J; Garay G; Klein G; Flores A; Nucifora E; Alfonso G; Moro D, Basquiera A; Lluesma Goalons M; Saracut D; Gonzalez M; Quiroga L; Palmer L; Santini F.

Estudio Cooperativo Multicéntrico Argentino.

Decitabine (DAC) es un agente hipometilante aprobado en Argentina para pacientes (pts) con Síndrome Mielodisplásico (SMD) IM-1, IM-2 y Alto Riesgo. El régimen de DAC 20 mg/m² IV por 5 días cada 4 semanas permite el uso ambulatorio. Se analizó retrospectivamente, la respuesta clínica-hematológica y de seguridad de pts provenientes de 17 centros entre Julio 07' y Julio 08'. Criterios de inclusión: e"18 años, SMD 1° o 2° y Score e"0.5 (IPSS). Criterios de exclusión: LMA u otra enfermedad progresiva. Se enrolaron 40 pts, edad media 64 R (24-84), 73% masculinos, SMD 1° 90% y tiempo medio desde diagnóstico al inicio de DAC: 8 meses. ECOG 0 (21%), 1 (47%), 2 (26%) y 3 (5%). El score IPSS fue IM-1 (50%), IM-2 (10%) y Alto riesgo (40%). Cariotipos patológicos: 37%. Según FAB, AR (21%), ARSA (18%), AREB (18%), AREB-T (50%) y LMMC (31%). Se administró una media de 4 ciclos (rango, 1-8). Fue necesaria reducir dosis en 7pts (17%) debido a co-morbididades y/o citopenias. En la mayoría de los pts, la 1° respuesta hematológica fue en el 2° ciclo y la mejor en el 4° ciclo. El tiempo Medio para alcanzar la mejor respuesta fue 2.7 meses. En los pts respondedores, los requerimientos transfusionales mejoraron desde los primeros 2 ciclos. La sobrevida global fue 70%. Los eventos adversos más frecuentes fueron neutropenia sin fiebre (47%), neutropenia con fiebre (21%) y trombocitopenia (23%). El estudio demostró que este esquema tiene actividad clínica rápida, mejoría global de 48%, respuesta inicial en el 2° ciclo, mejor respuesta en el 4° ciclo y tolerabilidad aceptable.

Respuesta Terapéutica

	ITT (N=40)
Criterios IWG 2006	
Tasa de Mejoría Global (RC+RCm+RP+MH)	19 (48%)
RC (Remisión Completa)	5 (12%)
RCm (Respuesta Completa medular)	1 (3%)
RP (Respuesta Parcial)	2 (5%)
MH (Mejoría Hematológica)	11 (28%)
EE (Enfermedad Estable)	2 (5%)
Falla (Enfermedad Progresiva o Muerte)	14 (35%)
NE (No Evaluable)	5 (12%)

Trabajo 10**ACTIVIDAD DEL DECITABINE EN LA LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA**

lastrebner M; Garay G; Klein G; Flores A; Nucifora E; Alfonso G; Moro D, Basquiera A; Lluesma Goalons M; Saracut D; Gonzalez M; Quiroga L; Palmer L; Santini F; Prates V; Arbelbide J; Fernandez I; Flores G; Milone G; Sackmann F; Saba S; Orlando S; Basso A; Pavlovsky A; Taborda G; Korin J; Pose J.

Estudio Cooperativo Multicéntrico Argentino.

Introducción: La leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC) es un desorden híbrido caracterizado por proliferación mieloide y displasia eritroide-megacariocítica. Una revisión de publicaciones (Kantarjian H, Cancer 2006;106:1794; Steensma DP, ASCO 2008:Abstr7032) y de estudios abiertos (Aribi A, Cancer 2007;109:713; Wijermans PW, Leuk Res 2008;32:587) han reportado que el decitabine es efectivo en el manejo de LMMC. **Objetivos:** Comparar la mejoría clínica y hematológica alcanzada con decitabine en pacientes (pts) con LMMC y otros subtipos de SMD. **Métodos:** Se estudiaron pts que recibieron decitabine entre Julio 07' y Julio de 08' en 17 centros. Criterios de inclusión: e ≥18 años, SMD 1° o 2°, score ≥ 0.5 (IPSS). Criterios de exclusión: Leucemia Mieloide Aguda u otra malignidad progresiva. Régimen 20 mg/m² 1 hora iv, 5 días c/4 semanas. La tasa de mejoría global fue comparada entre ambas cohortes. **Resultados:** Se evaluaron 13 pacientes con LMMC y 27 pacientes con otros tipos de SMD. La edad media en ambos grupos fue 67 R (24-84). En el grupo LMMC: masculinos (85%), IM-1 (62%), IM-2 (15%), Alto (23%). En el grupo de "otros SMD": masculinos (67%), IM-1 (44%), IM-2 (4%), Alto (52%). Todos los pts fueron BCR/ABL negativo. 4 pts eran LMMC Tipo II y 9 LMMC tipo I. La mejoría global (según ITT) en LMMC fue 62% y en "otros subtipos de SMD": 41%. El tiempo medio para alcanzar la primer respuesta en pacientes con LMMC fue de 2 ciclos. La tolerabilidad en ambos grupos fue aceptable. **Conclusión:** Aunque nuestro grupo de estudio es pequeño, el esquema con decitabine utilizado demostró una marcada actividad en LMMC con una tendencia estadística favorable.

Respuestas terapéuticas	LMMC (N=13)	"Otros Subtipos de SMD" (N=27)
N° ciclos, Media	4 (R: 1-6)	3 (R: 1-8)
Mejoría Global (RC+RP+RCm+MH)	8 (62%)	11 (41%)
Respuesta Completa (RC)	2 (15%)	3 (11%)
Respuesta Parcial (RP)	2 (15%)	0
Respuesta Completa medular (RCm)	1 (9%)	0
Mejoría Hematológica (MH)	3 (24%)	8 (30%)
Enfermedad Estable (EE)	0	2 (7%)
Falla (Enfermedad Progresiva o muerte)	1 (9%)	13 (48%)
No evaluable	4 (33%)	1 (4%)

Trabajo 11**APLICACIÓN DIAGNÓSTICA DEL SISTEMA DE SCORE POR CITOMETRIA DE FLUJO (FCSS) EN SÍNDROMES MIELODISPLASICOS**

Barcala V, Arbelbide J, Iastrebner M, Nucifora E, Fantl D, Viñuales S.

Hospital Italiano

Introducción: La citometría de flujo es un método sensible y eficaz para categorizar alteraciones cuantitativas y cualitativas en células hematopoyéticas. Sin embargo, la evaluación de estas alteraciones varía entre los diferentes estudios y aun no está claramente establecida la correlación con parámetros clínicos y pronósticos. **Objetivo:** Evaluar la utilidad de un sistema numérico de score (FCSS) propuesto por Wells en el diagnóstico de los SMD y en el pronóstico de los mismos. **Material y Métodos:** Se realizó el estudio inmunofenotípico utilizando un panel de anticuerpos monoclonales en combinaciones de 4 colores. Se determinó el FCSS a partir de la presencia de alteraciones fenotípicas en precursores mieloides y linfoides B CD34+, línea neutrófilo maduro, monocitos y en la serie eritroide. Se obtuvo un rango numérico entre 0 y 9, se definieron 3 categorías de score normal/medio (0-1), moderado (2-3) y severo (mayor o igual a 4). **Resultados:** Se analizaron 30 pacientes con SMD por CF multiparamétrica. Edad: 71 ± 10 años, sexo M: 16 pts (53%), Clasificación FAB: AR: 12, ARSA: 1, AREB: 11, LMMC: 4, SMD inclasificable: 2. El FCSS mostró score bajo (0-1): 3 pts, moderado (2-4): 19 pts, severo: 8 pts. Los CD34+ totales fueron $5.4 \pm 6\%$. Se detectó aberración precursores CD34+ mieloides: 16/30 (53%), aberraciones mieloides: 24/30 (80%), aberraciones en monocitos: 5/30 (16%), aberraciones eritroides: 0%. Se observó solo correlación entre el FCSS y la evolución a LMA ($p:0.01$) pero no con el soporte transfusional ni la mortalidad. Hubo correlación ($p: < 0.01$) entre el porcentaje de blastos por morfología en MO ($5.3 \pm 5\%$) versus CD34+ por CF: ($5.4 \pm 6.3\%$). **Conclusiones:** Como resultado preliminar, en la población estudiada surge: 1. Las aberraciones se presentan más frecuentemente en precursores mieloides y en neutrófilos maduros. Siendo el patrón aberrante más prevalente el CD16/CD13 y la hipogranularidad de los neutrófilos maduros. 2. Dado que el score aumenta al ponderar el número de blastos y la acumulación de anomalías fenotípicas en SMD, se observó una correlación significativa entre un score elevado y la evolución a LMA, pero no hubo asociación con mortalidad y soporte transfusional, estos resultados deberán ser corroborados prospectivamente en una mayor población.

Trabajo 12**CITOMETRIA DE FLUJO EN SINDROMES MIELODISPLASICOS. PROPUESTA DE LA SUBCOMISIÓN DE MIELODISPLASIA DEL GRCF PARA UN FUTURO CONSENSO EN EL ANÁLISIS DEL FENOTIPO DE ESTA NEOPLASIA MIELOIDE**

Barcala V, Halperin N, Novoa A, Novoa V, Monreal M, Escalada A, Pardo L, Malusardi C, Núñez N,

Subcomisión de mielodisplasia – Grupo Rioplatense de citometría de flujo

Introducción: Los síndromes mielodisplásicos (SMD) representan un grupo heterogéneo de neoplasia mieloides caracterizados por una diferenciación y maduración anormal de las células mieloides, falla en la médula ósea e inestabilidad genética. Estas alteraciones aumentan el riesgo a una progresión a leucemia mieloides aguda (LMA). **Objetivo:** Hallar un consenso de los paneles apropiados e interpretación adecuada para el diagnóstico citométrico de SMD. **Desarrollo:** el único tipo de muestra para desarrollar este estudio es médula ósea anticoagulada con heparina sódica o EDTA, procesada dentro de las 24 hs de haber sido extraída, conservada a temperatura ambiente. El análisis deberá ser multiparamétrico, esto implica utilizar mínimamente combinaciones de 3 ACMO conjugados con fluorocromos diferentes adquiriendo como mínimo entre 100 y 500 células para cada subpoblación celular de interés. El panel propuesto tiene como objetivo identificar, caracterizar y cuantificar las diferentes subpoblaciones de la médula ósea. Este panel contribuye al conteo de precursores mieloides en base a su perfil antigénico, a la identificación de mieloblastos anormales aún con MO con menos del 5% de blastos, y a un reconocimiento de cambios displásicos en célula mieloides maduras y monocitos. **Conclusiones y propuestas a futuro:** Para minimizar la variabilidad interlaboratorios en el análisis de SMD esta comisión propone consensuar lo anteriormente detallado para utilizar esta metodología como un cocriterio diagnóstico en los diferentes de subgrupos de riesgo de SMD.

Trabajo 13**ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS CITOGENÉTICOS E HISTOMORFOLÓGICOS EN PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DE NOVO**C Belli¹, J Borenstein², G Arrossagaray³, F Sakamoto⁴, P Negri Aranguren⁴, R Perez Bianco³, R Bengió³, I Larripa¹, M Narbaitz².¹Departamento de Genética, Instituto de Investigaciones Hematológicas "Mariano R. Castex" (IIHEMA), Academia Nacional de Medicina; ²División Patología, IIHEMA; ³Departamento de Clínica Médica, IIHEMA; ⁴Hospital "San Martín". República Argentina.

Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) comprenden un grupo heterogéneo de desórdenes hematológicos con riesgos variables para sobrevida (SV) y evolución a Leucemia Mieloide Aguda (LMA). Tanto los hallazgos citogenéticos como los resultados obtenidos del análisis histomorfológico de la médula ósea (MO) son herramientas útiles complementarias para el diagnóstico de estos síndromes. El objetivo del presente trabajo fue analizar retrospectivamente un grupo de 47 pacientes con SMD (edad mediana: 71 años; relación M/F: 27/20; mediana de seguimiento: 18 meses; 9 evoluciones a LMA y 21 fallecimientos), con el fin de describir los hallazgos citogenéticos e histopatológicos. Los pacientes fueron distribuidos según FAB: 23 AR, 3 ARSA, 14 AREB, 2 AREBt, 4 LMMC, 1 no clasificable y según la OMS: 1 ARS, 19 CRDM, un 5q-, 3 CRDM-SA, 7 AREB-I, 7 AREB-II, 2 SMD-LMA, 4 SMD-SMP y 3 datos incompletos. Los hallazgos citogenéticos (cultivo de MO, sin estimulación mitogénica) mostraron 33 resultados normales, 10 cariotipos alterados (1 riesgo bajo, 4 intermedio y 5 alto, según IPSS) y 4 muestras no evaluables. Los pacientes quedaron distribuidos según los criterios histopatológicos en 10 MO con cambios dishematopoyéticos (MO-CDH), 32 SMD, 3 SMD con exceso de blastos (>10% CD34+), 2 otros. Los pacientes fueron normo/hipercelulares (promedio: 67%), de acuerdo a la edad. La marcación con anti-CD34 por inmunohistoquímica permitió detectar la presencia de CD34+ >5% en 15 pacientes y en 17 se observó agrupación multifocal de progenitores. Los hallazgos histopatológicos mediante tinción para fibras de reticulina revelaron presencia de fibrosis, según la clasificación EUMNET, Grado-0 en 40, Grado-I en 6 y Grado-II en 1. Las curvas de SV y evolución a LMA (*Kaplan-Meier* y *Long rank Test*, $p < 0.05$) no mostraron diferencias significativas para ninguno de los hallazgos evaluados debido, probablemente, al pequeño número de pacientes analizados y al carácter retrospectivo del estudio. De los 10 pacientes con cariotipo alterado: 2/10 presentaron diagnóstico de MO-CDH y 8/32 de SMD. Por lo tanto se observa complementariedad entre ambos estudios que ayudan en el establecimiento del diagnóstico de los SMD.

Trabajo 14**REVALIDACIÓN DEL WPSS (WHO-BASED PROGNOSTIC SCORING SYSTEM) EN LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS**Iastrebner M¹, Santos I², Negri L³, Celebrin L³, Caicedo L¹, Enrico A⁴, Gonzalez M¹, Lafalce D³, Lavelli G⁵, Mandrile A⁶, Fazio P⁷, Zimmerman J⁸, Starosta A⁵, Pintos N⁹.*Grupo Argentino de Estudio de los Síndromes Mielodisplásicos, Sociedad Argentina de Hematología (SAH). Osecac¹, Hosp. Militar², Hosp. Tornú³, Hosp. Gutiérrez de La Plata⁴, Hosp. Durand⁵, Hosp. de Clínicas⁶, HIGA San Martín La Plata⁷, Hosp. Italiano de Buenos Aires⁸, Sanatorio Mitre⁹*

Introducción: El WPSS fue publicado por 1º vez como una herramienta útil para predecir sobrevida en los SMD (Malcovati L, JCO 23:7594-7603, Oct 2005); se caracterizaría por ser un score dinámico (realizable en cualquier etapa evolutiva), jerarquizar citopenias, transfusiones y lograr mayor estratificación de los SMD. Tabla 1 (Blood 2005;106: 232ª; Abstract 788)

Puntos:	0	1	2	3
Subtipo WHO	AR, ARSA, 5q-	CRDM, CRDMSA	AREB-I	AREB-II
Riesgo Citogenética	Bueno	Intermedio	Pobre	-
Req. Transfusional	No	Regular	-	-

Objetivo: Reconocer la aplicabilidad del WPSS. **Métodos:** Se analizaron en forma retrospectiva durante un período de 19 meses (Enero 07 - Junio 08) 132 pacientes que ingresaron al estudio piloto de SMD de la SAH. Se evaluaron sólo aquellos pacientes con diagnóstico realizado a partir de Enero de 2007 y estudio Citogenética. Se excluyeron los subtipos LMMC (FAB), SMD/LMA y SMD inclasificables; se analizaron 84 pacientes (pts). La mediana de edad: 75 años R (24-88), 51% masculinos, 89% SMD de novo; según clasificación WHO (Nº de pts): AR 27, ARSA 5, 5q- 1, CRDM 30, CRDM-SA 1, AREB-1 11, AREB-2 9. El 35% de los pts requirió transfusiones. **Resultados:** La media de seguimiento fue 7 meses. 18% de los pacientes que pertenecían al grupo IM-1* (ver tabla) al aplicar el sistema WPSS, adquirieron la categoría de Riesgo Alto (Score 3 y 4), todos ellos requerían transfusiones.

IPSS/WPSS (Nº pacientes)	0 (MB)	1 (B)	2 (IM)	3-4 (A)	5-6 (MA)
B (29)	24	5	0	0	0
IM-1 (39)*	0	20	12	7 (18%)	0
IM-2 (11)	0	0	0	10	1
A (5)	0	0	0	0	5

Conclusión: Si bien se necesitará mayor tiempo de seguimiento para evaluar este sistema pronóstico, la utilización del WPSS permitió observar mayor estratificación de los grupos de bajo riesgo (según IPSS) y re-categorizar al 18% de pacientes de riesgo IM-1 como de alto riesgo debido específicamente a la demanda transfusional.

Trabajo 15**CRITERIOS MÍNIMOS DE DIAGNÓSTICO DE LOS SINDROMES MIELODISPLÁSICOS**

Iastrebner M¹, Brodsky A², Corzo A², Minisale C², Ochoa P², Rojas F², Milone G³, Fernandez I³, Pavlovsky M⁴, Fantl D⁴, Penchasky D⁴, Viñuales S⁴, Flores A⁵. Grupo Argentino de Estudio de los Síndromes Mielodisplásicos. Sociedad Argentina de Hematología (SAH). OSECAC¹,

Hosp. de Clínicas², Fundaleu³, Hospital Italiano⁴, Fundación Sanatorio Guemes⁵

Introducción: Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) son desórdenes clonales muy heterogéneos. Un consenso reciente ha establecido definiciones y estándares en el diagnóstico de estas entidades. Tabla 1

Definiciones:	Peter Valent et al. Leuk Res 31, 2007, 727-736
Condición SMD	Se requiere Criterios Pre-requisitos: a) Citopenias*, b) descartar patologías.
Altamente Sospechoso de SMD	Se requiere algunos de los criterios Relacionados: a) Displasia MO >10%, b) Sideroblastos >15%, c) Cariotipo anómalo, d) Blastos de 5-19%; o algunos de los Co-Criterios: a) típica clínica, b) fenotipo anormal, c) biología molecular alterada y d) cultivos patológicos.
ICUS	Citopenia Idiopática de Significado Incierto. Requiere sólo citopenia*

*Citopenia Mínima Requerida: Hb<11g/dl; N<1500/mm³; Pq<100000/mm³.

Objetivo: Analizar los criterios mínimos de diagnóstico y reconocer su aplicabilidad. **Métodos:** De manera descriptiva y retrospectiva se evaluaron datos pertenecientes a un estudio piloto de la SAH llevado a cabo durante 19 meses (Enero de 2007 a Julio de 2008). Ingresaron 132 pacientes (pts); 58% masculinos, mediana de edad: 75 años R (21-92) y SMD de novo 93%. Según clasificación WHO (Nº de pts): AR 30, ARSA 7, Síndrome 5q- 1, CRDM 47, CRDMSA 2, AREB-1 13, AREB-2 12, SMD/LMA 1, SMD inclasificables 4 y no clasificados 15. Se realizaron estudios citogenéticos en 115 pacientes: normales (69%), patológicos (26%) y no evaluables (5%). **Resultados:** 118/132 (89%) pacientes cumplían, al menos, con una citopenia mínima*. El 100% de los pacientes no presentaban enfermedades clonales yacientes.

Tabla 2

Pacientes	N=132	Citop. Min.*	Blastos > 5%	Cariotipo típico	Displasia >10%	Sideroblastos >15%
Condición de SMD	118	100%	20%	26%	100%	7%
Altamente sospecho "ICUS"	14 (11%)	0	0	2%	100%	0
	0	0	0	0	0	0

Conclusión: Los criterios mínimos mencionados han sido útiles para homologar y jerarquizar información ingresada al estudio piloto. Será necesario un tiempo de seguimiento para re-categorizar a los 11% de pacientes definidos como "Altamente sospechoso".

Trabajo 16**SINDROME 5q-. CORRELACION DE HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS Y CITOGENÉTICOS**

M. Narbaitz¹; M. de Dios Soler¹; J. Borestein¹; C. Martín²; G. Arrossagaray³; R. Bengió³; P. Raña⁴; V. Cabanne⁴; Larripa I⁵; Belli C⁵.

¹División Patología I.I.Hema. Academia Nacional de Medicina; ²División Patología. HIGA "Gonnet". La Plata; ³Departamento de Clínica Médica. I.I.Hema. ⁴Centro de Hematología "Dr Raña" Neuquén; ⁵Departamento de Genética I.I.Hema. Academia Nacional de Medicina.

El Síndrome (Sme) mielodisplásico asociado a la delección del brazo largo del cromosoma 5 (5q-): "Sme 5q-", es una entidad de baja frecuencia con patrón histológico característico. Se asocia con sexo femenino, edad >50 años, anemia macrocítica, recuentos plaquetarios altos y presencia de blastos en médula ósea (MO) <5%. **Objetivo:** correlacionar los hallazgos anatomopatológicos con el cuadro citogenético, a fin de reconocer patrones morfológicos que permitan el diagnóstico del Sme. Se estudiaron 4 pacientes (mujeres, edad promedio 62 años) con cuadro clínico de anemia refractaria al tratamiento. Se efectuó punción de MO (PAMO), biopsia de MO (BMO) y estudio citogenético. El estudio citogenético (Cultivo MO, según procedimientos estándar) se evaluó mediante bandeó G. Las BMO (fijación: BOUIN, decalcificación: EDTA y procesamiento: método estándar). Se utilizaron coloraciones HE (determinación de parámetros histológicos: celularidad global, morfología y topografía de precursores eritroides, con énfasis en morfología y ubicación de los megacariocitos), reticulina (según EUMNET: fibrosis grado 0-3), Perls (hemosiderina 0-3) y se efectuó CD34 por inmunohistoquímica (presencia de blastos, porcentaje y valoración de la acumulación multifocal de precursores- AMP). Las 4 pacientes presentaron anemia (promedio 8,6 g/dL), 1 neutropenia (1794/µL) y recuento de plaquetas promedio 464.400/µL. La PAMO evidenció displasia en 3 líneas celulares y % blastos <5. El estudio citogenético reveló la del(5q) aislada (Puntos de corte proximal: q13[2], q14 y q31; distal: q33). La BMO demostró hiperplasia. La serie roja fue hiperplásica, dismórfica con asincronía madurativa. La serie megacariocítica evidenció micromegacariocitos (µMGK) con núcleos hipolobulados, displásicos, centrales o excéntricos. Se observó fibrosis grado 1 (1/4) y hemosiderina++ (2/4). El %CD34 fue <5 y no se halló AMP. La morfología de los µMGK, parámetro histopatológico de mayor relevancia, acompañada por su alteración topográfica y displasia eritroide observadas en todos los casos son altamente sugestivos del Sme 5q-. El cuadro histopatológico fue confirmado con el estudio citogenético y con los parámetros clínicos.