

ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL POR CITOMETRÍA DE FLUJO EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA. RESULTADOS EN UNA INSTITUCIÓN.

OP001

Soria M., Cores M., Gil G., Gaillard I., Morán L., Rivas F., Prada S, Gutierrez M., Aversa L. *Hospital de Niños Ricardo Gutierrez. Buenos Aires, Argentina.*

Introducción: La Enfermedad Mínima Residual (EMR) permite la detección de blastos en pacientes (pac) en remisión por citomorfología. La detección de EMR en pacientes (pac) con LLA es un factor de riesgo independiente asociado a menos sobrevida libre de eventos (SLE).

Objetivos: 1) Evaluar EMR en médula ósea por citometría de flujo días 15 y 33 de la inducción en niños con LLA. 2) Determinar asociación de EMR con variables hematológicas. 3) Relacionar EMR con sobrevida global (SG) y libre de eventos (SLE).

Diseño: estudio descriptivo, retrospectivo.

Población: Pac. con LLA, edad 1-18 años de, ingresados entre 01/2006 y 12/ 2009, tratados con protocolo 12 ALLIC/BFM/GATLA 2002.

Resultados: 84 pac, media de edad al diagnóstico 7.7 años (r 2.1-18). Media de seguimiento 33.9 meses (r 1-66). Sexo femenino 38%. ProB 5%, Bcomún 87%, PreB 2%, T 6%. Buena respuesta día 8: 92%. Riesgo: estándar 28%, intermedio 55%, alto 17%. EMR al día 15 evaluable 66 pac (78%), positiva 35 pac (45%). EMR al día 33 evaluable 75pac. (89%), positiva 10 pac (12%)

Variable	EMR D15 +	EMR D15 -	p	EMR D33 +	EMR D33 -	p
Sexo						
Femenino	12	13		3	23	
Masculino	26	15	0.219	7	42	0.73
Imunofenotipo						
Pro B	4	0	0.077	1	3	0.48
B común	31	25	0.388	7	58	0.09
Pre B	1	1	0.82	0	2	0.57
T	2	2	0.75	2	2	0.027
Respuesta D8						
Buena	33	27	0.181	7	62	0.006
Mala	5	1		3	3	
Riesgo						
Estándar	6	10	0.06	0	23	0.02
Intermedio	20	17	0.513	5	34	0.89
Alto	21	1	0.005	5	8	0.003
Recaida						
Sí	12	3	0.046	6	54	0.08
No	26	25		4	11	
Edad media (años)	7.37	7.42	0.2	9.18	6.9	0.2
Rto GB al dx/ni						
Media	28418	25523	0.000	85000	15550	0.00
Mediana	11300	7100				
	EMR+ D15	EMR- D15	p	EMR+ D33	EMR- D33	p
SG (60m.)	60.15%	89.3%	0.014	40%	81.5%	0.007
SLE (60m.)	55.3%	85.7%	0.007	40%	76.9%	0.013

Conclusión: La EMR 15 + se asoció con mayor rto de GB al diagnóstico, grupo de riesgo alto, mayor porcentaje de recaídas, menor SLR y SG. EMR 33 + se asoció con: mayor recuento de leucocitos al diagnóstico, fenotipo T, mala respuesta día 8, riesgo alto y riesgo estándar, mayor porcentaje de recaídas, menor SG y SLE. EMR + al día 15 y 33 es una variable independiente de mal pronóstico en niños con LLA.

ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL (EMR) EN LLA PEDIÁTRICA POR CITOMETRÍA DE FLUJO (CF): UTILIDAD Y CORRELACIÓN CON LA EMR POR BIOLOGÍA MOLECULAR (BM)

OP002

Sajaroff E, Rubio Longo P, Felice M, Bernasconi A, Alonso C, Rossi J. *Hospital Profesor Dr.J.P. Garrahan, C.A.B.A.*

La EMR es la detección de mínimas cantidades de células leucémicas por debajo del límite de sensibilidad de la microscopía óptica. Su cuantificación por CF se basa en la identificación del inmunofenotipo de los linfoblastos y por BM en la determinación de los rearrreglos de inmunoglobulinas (Ig) y receptores T (TCR) de los mismos. Los tratamientos actuales de LLA incorporan la EMR para definir grupos de riesgo (GR), permitiendo adecuar el tratamiento a la respuesta al día 15 por CF (D15CF) ó al día 33 (D33) y día 78 (D78) por BM. OBJETIVOS: 1-Analizar los resultados de la EMR D15CF. 2-Evaluar la EMR en los pacientes (ptes) que presentaron recaídas. 3-Correlacionar los resultados de EMR (% de blastos) por CF y BM al D33 y D78.

MATERIALES Y MÉTODOS: Desde Octubre '09 a Junio '11 se analizaron muestras de MO de ptes con LLA al D15 del tratamiento por CF (n=112), D33 (n=93 por CF y n=61 por BM) y D78 (n=82 por CF y n=59 por BM). El valor de corte para EMR al D15CF fue <0,1% para permanecer en GR Estándar (GRE), de 0,1-10% para permanecer en el grupo de riesgo Intermedio (GRI) ó Alto (GRA) y >10% para ser asignado a GRA. La determinación por CF se basó en las pautas del protocolo ALLIC-2010 y por BM se realizó por Rq-PCR según Biomed2.

RESULTADOS: De 106 muestras evaluables de D15CF, 32 presentaron EMR <0,1%, 61muestras ≥0,1-<10% y 13 casos ≥10%. La EMR D15CF permitió reasignar el GR en 21 ptes (14 de GRE a GRI, 4 de GRI a GRA y 3 de GRE a GRA). De los 112 ptes diagnosticados en este periodo, 4 sufrieron recaídas (2 de GRI y 2 GRA) y fueron evaluables para EMR por CF. Estos 4 ptes presentaron EMR por CF >0,1% al D15 y D33. La correlación en la determinación de EMR por CF y BM al D33 (n=53) fue R2=0,86 y 92% de concordancia, y al D78 (n=50) R2=0,99 y 96% de concordancia.

CONCLUSIONES: La EMR al D15CF posibilitó la adecuación del tratamiento en 21 ptes. En los casos que presentaron recaídas la EMR por CF en D15 y D33 fue positiva. Se observó una alta correlación entre ambos métodos, lo que habilitaría la determinación por CF en los D33 y D78 en los casos donde no se detecten rearrreglos de Ig/TCRs o cuando el material sea insuficiente para la determinación por BM.

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE REARREGLOS DEL GEN MLL MEDIANTE LDI-PCR: DESARROLLO DE UNA NUEVA TÉCNICA PARA EL ESTUDIO DE EMR EN LEUCEMIA PEDIÁTRICA

OP003

Mansini A1,4, Rubio P1, Gallego M2, Medina A1, Felice M1, Marschalek R3, Meyer C3, Alonso C1.

Laboratorio de Biología Molecular, 1Servicio de Hematología-Oncología, 2Servicio de Citogenética, Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". 3Diagnostico Center of Acute Leukemias (DCAL), Institute of Pharmaceutical Biology, ZAFES, Goethe-University of Frankfurt, Alemania. 4Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica.

Las translocaciones cromosómicas del gen *MLL/11q23* se asocian frecuentemente a leucemias agudas en niños menores de 1 año (infantes) y a leucemias secundarias al tratamiento. Las mismas generan proteínas quiméricas que participan del proceso leucemogénico, formadas por el extremo NH2-terminal de *MLL* y el extremo COOH-terminal del compañero de fusión. Han sido descritos más de 64 compañeros y los más frecuentes pueden ser detectados por RT-PCR. La caracterización genómica de las secuencias de fusión permite el diseño de Primers Paciente-Específicos (PPE) para el seguimiento de la Enfermedad Mínima Residual (EMR) en blastos correspondientes a estadios tempranos de maduración, que generalmente no presentan rearrreglos de Ig/TCR.

OBJETIVOS: Analizar y caracterizar rearrreglos del gen *MLL* a nivel genómico por PCR inversa de Larga Distancia (LDI-PCR). Diseñar PPE para la cuantificación de la EMR. MATERIALES Y MÉTODOS: Se analizaron mediante LDI-PCR muestras de médula ósea de 19 ptes (16 infantes) con diagnóstico de LLA. Los casos analizados mostraban alteraciones en el gen *MLL*, confirmadas por RT-PCR, o alta sospecha de presentarlas. Los distintos rearrreglos fueron secuenciados y caracterizados mediante alineamiento de secuencias. El diseño de PPE se realizó según criterios estándar.

RESULTADOS: En 14/19 muestras se demostró la presencia de translocaciones del gen *MLL* mediante LDI-PCR, el segmento de unión fue secuenciado y los genes compañeros de fusión fueron *ENL*, *AF4*, *AF6*, *AF9*, *AF10* y *BTBD18*. Tres de estos rearrreglos definieron el compromiso del gen *MLL*, que no había sido detectado por otras técnicas. En 6 casos se diseñaron PPE para la cuantificación de la EMR.

CONCLUSIONES: La LDI-PCR fue útil para detectar rearrreglos del gen *MLL* sin necesidad de conocer su compañero de fusión. Se describió un nuevo compañero de fusión del gen *MLL*. Además, LDI-PCR permitió el diseño de PPE para el estudio de EMR. La puesta a punto de esta técnica permitirá su utilización en estudios prospectivos para la evaluación "in vivo" de la respuesta al tratamiento, a través del estudio de la EMR, siguiendo la cinética de eliminación de estos rearrreglos durante la evolución del ptes.

DETECCIÓN DE MUTACIONES EN LOS GENES NPM1 Y FLT3 EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA PEDIÁTRICA

OP004

Rubio P1, Medina A1, Campos B1, Mansini A1, Gallego M2, Rossi J3, Zubizarreta P1, Felice M1, Alonso C1.

1Servicio de Hematología-Oncología. 2Servicio de Citogenética, 3Servicio de Inmunología y Reumatología. Hospital de Pediatría Prof. Dr. J.P. Garrahan. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Las mutaciones en *NPM1* (Nucleofosmina) y *FLT3* (Receptor Tirocina-quinasa 3 similar a Fms) han sido descriptas en pacientes (ptes) con LMA. Si bien en ambas se describe una mayor frecuencia en adultos, su incidencia en pediatría ha sido poco estudiada. La presencia de mutaciones en estos genes se correlaciona con el pronóstico, especialmente en las LMA con cariotipo normal.

Objetivos: Estudiar la incidencia de las mutaciones de *NPM1* y *FLT3* en LMA pediátrica; correlacionar las mutaciones con las características clínicas, morfológicas y genético-moleculares; evaluar el valor pronóstico de estas mutaciones. Materiales y métodos: Se analizaron retrospectivamente muestras de 140 ptes con diagnóstico de LMA que ingresaron desde Enero-2003 hasta Abril-2011. La detección de *NPM1* se realizó por PCR y *Gene-scanning* y las mutaciones de *FLT3*-ITD y *FLT3*-TKD mediante RT-PCR y RFLP, respectivamente.

Resultados: Se detectaron mutaciones en *NPM1* en 8 (5,7%) de las 140 muestras analizadas. Se asociaron con cariotipo normal 7/8 (p<0,00001). La distribución de las mutaciones según subtipo FAB fueron: M2 (n:4), M5 (n:2), M4 (n:1) y M6 (n:1). Las frecuencias de *FLT3* fueron: *FLT3*-ITD: 10,9% y *FLT3*-TKD: 8,6%, y sólo presentaron mutaciones en *NPM1* y *FLT3*-ITD, 2 de los 140 casos (1 de ellos recayó a 7 m desde el diagnóstico). La distribución de las mutaciones de *FLT3* según subtipo FAB fueron: *FLT3*-ITD: M3 (n:6); M2 (n:5); M4 (n:2) y M5 (n:2) y *FLT3*-TKD: M5 (n:6); M3 (n:3) y M2 (n:3). De las mutaciones en *FLT3* el 33% correspondieron a LMA PML-RAR (+). La edad de los ptes mutados fue significativamente mayor que los no-mutados (*NPM1*: p=0,005; *FLT3*-ITD: p=0,0172). No se observó asociación entre presencia de mutaciones y el recuento leucocitario. Las pSLE (EE) fueron: *NPM1*+/*FLT3*wt: 75 (22%) (n=6); *NPM1*wt/*FLT3*+ : 29 (14%) (n=16, no-LPA); *NPM1*wt/*FLT3*wt: 47 (5%) (n=107).

Conclusiones: La distribución de las mutaciones según los subtipos FAB y las alteraciones genético-moleculares coincide con los datos publicados. Los ptes *NPM1*+/*FLT3*wt mostraron una tendencia a una pSLE más favorable, si bien es necesario analizar un mayor número de casos, para definir mejor las características en nuestro medio.

LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA PEDIATRICA (LLA) RESULTADOS DEL PROTOCOLO ALL-IC/GATLA 2002

OP005

Riccheri C, Lastiri, F Gutierrez M, Schuttenberg V, Elena G, Murray C, Tramunt B, Hiramatzu E, Rizzi M, Berreta A, Senosiain L, Bietti J, Matus M, Nicoli B, Rossi N, Reichel P, Morales M, Arieta, E, Dibar E, Freigeiro D y miembros del GATLA

INTRODUCCION: el ALL-IC es un protocolo multicéntrico internacional del grupo IBFM en el que participaron 13 países.

OBJETIVOS: 1- mejorar los resultados en todos los pacientes (pac). 2-Evaluar prospectivamente una clasificación basada en edad (ed), Recuento (Rto) de leucocitos, citogenético y respuesta (Rta) al tratamiento evidenciada por Rta a la prednisona (Predn) al día (d) 8, a la morfología de la MO d 15 y al d 33 de la inducción. 3- Evaluar en forma randomizada la re-intensificación del tratamiento en cada riesgo METODOS: Desde 01/02 a 06/10, ingresaron 1864 pac. < de 21 años (a). 1773 evaluables. 3 grupos de riesgo: RE 531 Pac.(30%) ed >1 y <6 a y/o Rto de GB < 20 x 10⁹, MO d 15 M1 o M2, RI 928 Pac.(52%) ed <1 y ≥ 6 a y/o Rto de GB ≥ 20 x 10⁹, MO d 15 M1 o M2 ambos con buena Rta a la Predn y RC d33 y RA 314 Pac.(18%) Mala Rta a la Predn o no RC d 33, o t(9;22) o t(4;11)

TRATAMIENTO RE: Protocolo(P) I (Inducción e Intensificación), P M (Mtx 2g/m² / Mtx 5g/m² LLA T) P II (Reinducción e Reintensificación) o P III x 2

RA: P I, P M (Mtx 2g/m² / Mtx 5g/m² LLA T) P II o P III x 3

RI: P I, 3 bloques de quimioterapia (QT)+ 3 bloques de QT y P II vs. P III x 3. Trasplante de MO según indicación.

Mantenimiento (MTO) clásico hasta completar 2 a de tto para los 3 grupos

Radioterapia según indicación

RESULTADOS:

RIESGO	RE	RI	RA
RC 1711 (%)	523 (98.5)	894 (96.3)	294 (93.6)
Muertes en Inducción(%)	8(1.5)	34(3.7)	14(3.7)
Muertes (M) en RC	21	43	56
SLE	78	70	50
Recidas MO	45 (8.6%)	115	50
SNC	7 (1.3)	(12.9%)	(17%)
MO + SNC	50(9)	19 (2.1)	7 (2.4)
Testículo	12 (2.3)	13 (1.4)	10 (3.4)
MO + TEST	5 (0.9)	17 (1.9)	0 (0%)
		5 (0.5)	3

Sobrevida Global (SG) y SLE a 6 años 76 y 69%.

Las randomizaciones de los 3 grupos se cerraron en 12/07, ninguna de las ramas experimentales demostró ser más efectiva que las ramas control

CONCLUSIONES: nuestros resultados son equiparables a los del grupo internacional. En los RE y RI los resultados son similares al protocolo anterior (LLA-96) sin embargo en el RA se observa una mejoría de la SG y SLE con respecto al LLA-96. (50 vs. 33%). El número de M en inducción y en RC son aun elevadas pero inferiores al LLA -96

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO AL DIAGNÓSTICO EN NIÑOS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

OP007

Esquivel Y., Navarro R., Cores M., Soria M., Morán L., Prada S., Rivas F., Gutierrez M., Aversa L.

Hospital de Niños Ricardo Gutierrez, Buenos Aires, Argentina

Objetivo:

- 1) Describir las características clínicas y de laboratorio al diagnóstico en niños con LMA.
- 2) Evaluar sobrevida global (SG) y sobrevida libre de eventos (SLE).

Diseño: Estudio descriptivo retrospectivo.

Población: Ingresaron 394 pacientes ingresaron con leucemia aguda entre enero 1999 - diciembre 2009. El 22.3% (88) corresponden a LMA tratados con protocolos 4-LMA-99 y 8-LMA-07. Evaluables: 73.

Resultados:

	LMA	LPA
# PTES	57	16
SEXO: MF	38/19	9/7
EDAD (m) Media (r)	92 (0.8-201)	112.5 (46-197)
FAB		
M0	2	
M1	5	
M2	28	
M3		16
M4	7	
M5	6	
M6	0	
M7	5	
Bifonotípica	3	
CITOGENÉTICA		
Ausente	6	
Fraccso	0	
Normal	11	
t (8;21)	13	
inv 16	1	
t (13;17)		12
Otras	26	
ORGANOS: positivo		
SNC	9	2
Higado	9	6
Bazo	18	5
Hipertrofia gingival	8	
Proposis	2	
Sanguado	1	8
LABORATORIO (medias)		
GB /mm ³	44.910	40.810
Hb gr/dl	8.9	8.2
Plaquetas /mm ³	64.840	38.000

Conclusiones: Los datos clínicos y de laboratorio al diagnóstico son similares a lo reportado en la literatura. En LPA la SLE y SG es semejante a la reportada en grupos internacionales y superior a la del GATLA. En LMA no M3 la SLE y SG es menor a la reportada por el GATLA.

LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN ADOLESCENTES. ESTUDIO DE POBLACION. RESULTADOS EN UNA INSTITUCIÓN.

OP006

Gattari P, Benso V., Cores M., Soria M., Prada S., Rivas F., Gutierrez M., Aversa L. Hospital de Niños Ricardo Gutierrez. Buenos Aires, Argentina.

Introducción: En LLA la sobrevida global (SG) y la sobrevida libre de eventos (SLE) a 5 años en niños es de 90 % y 80% respectivamente. Los pacientes adolescentes y adultos jóvenes presentan menor SG y SLE. Este grupo etario presenta, un mayor porcentaje de pacientes de alto riesgo, menor adherencia y peor tolerancia al tratamiento.

Objetivos: Evaluar y comparar características clínicas y de laboratorio en adolescentes (10 - 18 años) y no adolescentes (menores a 10 años) con LLA. Evaluar SLE y SG de esta población.

Diseño: estudio descriptivo, retrospectivo.

Material y Método: Pacientes con diagnóstico de LLA ingresados entre diciembre 2002 - mayo 2010, tratados con el protocolo 12 ALLIC/BFM/GATLA 2002. Ingresaron un total de 185 pacientes, 65 adolescentes.

Resultados: Evaluables 184 pacientes. Adolescentes 64 pacientes (35,55%). Media de seguimiento: 44,6 meses.

	1-10 años n=120 (%)	10-18 años n=64 (%)	p		1-10 años n=120 (%)	10-18 años n=64 (%)	p
Sexo Fem.	45 (37)	23 (36)	0.67	BR D8	109 (91)	59 (92)	0.37
Sexo Masc.	75 (63)	41 (64)	0.59	MR D8	11(9)	5 (8)	0.37
Rto GB DX	X: 30.286	X:57.344	0.00	M1 D15	84 (70)	45 (70)	0.98
GB<20.000/mm ³	82 (68)	42 (66)	0.62	M2 D15	27 (23)	12 (19)	0.64
20 a 100.000/mm ³	27 (22.5)	12(19)	0.47	M3 D15	8 (7)	7 (10)	0.42
100 a 300.000/mm ³	9 (7.5)	6 (9)	0.65	M1 D33	120 (100)	62 (96)	0.05
>300.000/mm ³	2 (2)	4 (6)	0.23	M2 D33	0	1 (2)	0.17
Fenotipo T	5(4)	15 (23)	0.00	M3 D33	0	1 (2)	0.17
Fenotipo B	115 (96)	49 (77)	0.00	CNS 1	114 (95)	59 (92)	0.60
RS	51 (42.5)	0		CNS 2	03 (2.5)	02 (3)	0.80
RI	54 (45)	53 (83)	0.00	CNS 3	03 (2.5)	03 (5)	0.42
RA	15 (12.5)	11 (17)	0.36	Recidas	17 (14)	16 (25)	0.68

La sobrevida global en 100 meses fue de 60,9% en pacientes adolescentes y 80,6% en no adolescentes (P 0,005). La sobrevida libre de eventos fue de 54,7% en adolescentes y 75% en no adolescentes (P 0,003). Se utilizó para el análisis las curvas de Kaplan Meier. Conclusión: Los resultados de este estudio son semejantes a los de la bibliografía internacional. El grupo de adolescentes presenta mayor incidencia de fenotipo T, mayor recuento de leucocitos al diagnóstico, menor sobrevida libre de eventos y sobrevida global.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO AL DIAGNÓSTICO EN NIÑOS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

OP007

Esquivel Y., Navarro R., Cores M., Soria M., Morán L., Prada S., Rivas F., Gutierrez M., Aversa L.

Hospital de Niños Ricardo Gutierrez, Buenos Aires, Argentina

Objetivo:

- 1) Describir las características clínicas y de laboratorio al diagnóstico en niños con LMA.
- 2) Evaluar sobrevida global (SG) y sobrevida libre de eventos (SLE).

Diseño: Estudio descriptivo retrospectivo.

Población: Ingresaron 394 pacientes ingresaron con leucemia aguda entre enero 1999 - diciembre 2009. El 22.3% (88) corresponden a LMA tratados con protocolos 4-LMA-99 y 8-LMA-07. Evaluables: 73.

Resultados:

	LMA	LPA
# PTES	57	16
SEXO: MF	38/19	9/7
EDAD (m) Media (r)	92 (0.8-201)	112.5 (46-197)
FAB		
M0	2	
M1	5	
M2	28	
M3		16
M4	7	
M5	6	
M6	0	
M7	5	
Bifonotípica	3	
CITOGENÉTICA		
Ausente	6	
Fraccso	0	
Normal	11	
t (8;21)	13	
inv 16	1	
t (13;17)		12
Otras	26	
ORGANOS: positivo		
SNC	9	2
Higado	9	6
Bazo	18	5
Hipertrofia gingival	8	
Proposis	2	
Sanguado	1	8
LABORATORIO (medias)		
GB /mm ³	44.910	40.810
Hb gr/dl	8.9	8.2
Plaquetas /mm ³	64.840	38.000

Conclusiones: Los datos clínicos y de laboratorio al diagnóstico son similares a lo reportado en la literatura. En LPA la SLE y SG es semejante a la reportada en grupos internacionales y superior a la del GATLA. En LMA no M3 la SLE y SG es menor a la reportada por el GATLA.

LEUCEMIAS MEGACARIOBLASTICAS AGUDAS (LMKA) EN PEDIATRIA: COMPARACION DE LA EVOLUCIÓN EN PACIENTES CON Y SIN SINDROME DE DOWN.

OP008

V Díaz, J Rossi, C Alonso, M Gallego, E Alfaro, M Gutter, A Bernasconi, S Eandi Eberle, P Zubizarreta, M Felice.

Servicios de Hemato-Oncología, Inmunología y Reumatología y Citogenética del Hospital de Pediatría Garrahan. Buenos Aires.

La LMKA es un subtipo de LMA que se presenta casi exclusivamente en niños, con baja incidencia; sin embargo, corresponde al FAB más frecuente en pacientes (pts) con Síndrome de Down (SD). En nuestro centro representan el 15 % de las LMA.

Objetivo: Evaluar las características iniciales, respuesta al tratamiento y evolución de los pts con LMKA en los grupos con y sin SD.

Pacientes y Métodos:

Entre Enero'90 y Mayo'11 se diagnosticaron y trataron 60 pts con LMKA. De los mismos, fueron evaluables 47 casos (27M/20F) y 17 de ellos presentaban SD. La media de edad al diagnóstico fue de 2 años (r: 5 m-13 a); la media de Leucocitos: 23.500 (r: 0.900-250.000)/mm³; Hb: 8 (r: 3,7-13,6) g/dl; plaquetas 76.000 (r: 1.000-565.000)/mm³. Presentaron compromiso extramedular 11 (18%) pts. En todos los casos el diagnóstico fue confirmado por citometría de flujo e inmunofluorescencia, correspondiendo 6 de ellos a leucemias de linaje ambiguo. Tres pts presentaron t(1;22).

Resultados:

Todos los pts fueron tratados con protocolos basados en la estrategia del BFM y los pts con SD con quimioterapia con dosis reducidas. De los 17 pts con SD, tratados sólo con quimioterapia, 15 (88%) alcanzaron la remisión completa (RC). Uno recayó en médula ósea (MO) en forma temprana y 3 fallecieron en RC. De los 30 pts sin SD, 24 (80%) alcanzaron la RC; de ellos 11 recayeron en forma temprana (9 en MO y 2 MO combinada) sin posibilidades de ser rescatados; 5 fallecieron en RC. Se realizó Alo-TCPH en 4 pts. Ocho pts permanecen en RC, 6 tratados sólo con quimioterapia y 2 con Alo-TCPH. Con una media de seguimiento de 89 (5-185) meses, la pSLE de pts con SD fue 68 (12%) y la de los pts sin SD 27 (8%) (p= 0.0367).

Conclusiones:

- 1-La LMKA es más frecuente en niños pequeños, presentando frecuentemente compromiso extramedular (18% de los casos).
- 2-La LMKA en SD presenta un pronóstico favorable sólo con quimioterapia, siendo el principal evento adverso las muertes tóxicas.
- 3-La mayoría de los pacientes sin SD tratados con quimioterapia alcanzan la RC, pero presentan recaídas tempranas, por lo cual debe considerarse el TCPH en primera RC o nuevas estrategias de tratamiento, para mejorar la evolución de este grupo de pts.

EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MONOBLÁSTICA AGUDA EN PEDIATRÍA EN UNA INSTITUCIÓN

OP009

C Ruiz, J Rossi, C Alonso, M Gallego, S Eandi Eberle, E Alfaro, M Gutter, A Bernasconi, P Zubizarreta, M Felice
Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Buenos Aires

La Leucemia Monoblástica Aguda (LMA-M5) es un subtipo de LMA de baja incidencia en pediatría, presentándose en un 15% de los niños mayores de 2 años y alcanzando un 50% en menores de 2 años. Clínicamente, se caracteriza por alto recuento leucocitario, compromiso extramedular y coagulación intravascular diseminada.

Pacientes y Métodos: Desde Enero 1990 hasta Junio 2011 se diagnosticaron 468 casos de LMA de los cuales 98 (20%) cumplían criterios diagnósticos de LMA-M5. Los ptes recibieron 4 protocolos basados en esquemas del grupo BFM: LMA-90 (n= 10), LMA-95 (n= 8), LMA-99 (n= 62) y LAM-08 (n= 18). En todos los casos el diagnóstico se confirmó por citometría de flujo y citoquímica. De los 98 ptes, resultaron evaluables 79 (F: 41/ M: 38) y, en el grupo de los ptes no evaluables, 9 correspondieron a LMA relacionada a una terapia previa. La mediana de edad al diagnóstico fue 3 años (r: 8 d-16 años) y la mediana del Recuento Leucocitario fue: 108.000/ mm3 (r: 0.8-500.000) y el 39% de los ptes presentaban hiperleucocitosis. Se observó Compromiso Extramedular (no SNC) en 22 (28%) y SNC: 7 (9%). El 43% de los casos presentaba alteraciones del gen *MLL11q23*.

Resultados: La respuesta a la inducción de los 79 ptes evaluables fue: Remisión Completa (RC): 63 (79%), 11 (14%) fallecieron y 5 (7%) presentaron Respuesta Nula. De los 63 ptes que alcanzaron la RC, 21 presentaron recaídas (13 MO, 3 SNC, 1 piel, 3 combinada), 7 fallecieron en RC y 35 continúan en CR. Con una media de seguimiento de 76 (r: 3-180) meses, la pSLE (EE) de todos los ptes con LMA-M5 fue: 41 (6)%, y de 18 (7)% para los ptes <1año y 58 (8)% para los >1 año (p=0.0021). De acuerdo a la presencia de anomalías en el gen *MLL11q23*, la pSLE (EE) fue de 39 (9)% para los ptes con alteraciones en dicho gen y de 42 (8)% para aquellos casos que no presentaban estas alteraciones (p=0.09).

Conclusiones: Aproximadamente el 30% de los ptes presentó compromiso extramedular al diagnóstico. La LMA-M5 corresponde a un grupo de pobre pronóstico. La pSLE de los ptes menores de 1 año fue significativamente menor que la de los mayores, mientras que la presencia del rearrreglo *MLL11q23* no influyó significativamente en la pSLE.

LEUCEMIAS AGUDAS (LA) RELACIONADAS A UN TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO PREVIO (LA-RTP): 24 AÑOS DE EXPERIENCIA EN UNA INSTITUCIÓN

OP010

M Gutter, J Rossi, C Alonso, M Gallego, E Alfaro, C Botana, P Zubizarreta, G Chantada, A Rose, D Alderete, A Candás, W Cacciavillano, F Lubieniecki, A Bernasconi, M Scopinaro, M Felice.
Hospital Nacional de Pediatría J. P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina

Las LA como LA-RTP representan menos del 1,5% del total de las LA. En general se asocian a la administración previa de quimioterapia y radioterapia, y probablemente se encuentren relacionadas con una predisposición particular de cada paciente. Objetivos: Analizar la ocurrencia de LA-RTP, las características de las mismas y su respuesta al tratamiento y evolución.

Pacientes y Métodos: Desde Agosto-1987 a Junio-2011 se diagnosticaron en nuestro Hospital 1971 LA (LLA= 1505 y LMA= 466). De ellas, 28 (1,4%) correspondieron a LA-RTP [LMA= 21, LLA= 5 y Leucemia de linaje ambiguo (LALA)= 2], con una latencia mediana desde el diagnóstico de la primera enfermedad maligna (PEM) de 19 (rango: 5-110) meses. La mediana de edad al momento de la PEM fue de 2 (rango: 0,4 a 8,0) años. Los diagnósticos de las PEM correspondieron a: 8 LLA (29%), 4 RTB (14%), 3 LMA (11%), 3 tumores germinales (11%), 2 LH (7%), 2 LNH (7%), 2 NBT (7%), 1 tumor de Wilms, 1 osteosarcoma, 1 rhabdomyosarcoma y 1 ependimoma.

Resultados: El FAB más frecuente de las LA-RTP fue M5 (25%) y en 29% del total se detectaron alteraciones del gen *11q23/MLL*. Todos los pacientes recibieron un segundo esquema de tratamiento, 22 (78%) alcanzaron la Remisión Completa (RC), 5 (17%) fallecieron durante la etapa de inducción y 1 fue resistente al tratamiento, y falleció debido a la progresión de enfermedad. De los 22 pacientes que alcanzaron la RC, 11 (50%) recayeron: en 9 casos como LA y 2 presentaron una recidiva de la PEM; 4 fallecieron en RC (3 por sepsis y 1 por complicaciones relacionadas a secuelas de la PEM). Cinco pacientes recibieron Trasplante Allogéneo de Células Precursoras Hemopoyéticas (TCPH), de los cuales 3 recayeron posterior al TCPH (1 como PEM y 2 como LA). Siete (31%) pacientes continúan en RC a 6,7 (rango: 0,35 a 19,7) años del diagnóstico de la SEM con buen *performance status*.

Conclusiones: El subtipo de LA-RTP más frecuentemente observado fue LMA FAB-M5 y la alteración citogenética/molecular detectada en un 29% de los casos fue la del gen *11q23/MLL*. Cabe destacar que a pesar del pronóstico ominoso de las LA-RTP, un 30% de los pacientes pudo sobrevivir libre de eventos con el tratamiento adecuado.

SEGUNDAS ENFERMEDADES MALIGNAS (SEM) EN NIÑOS TRATADOS POR LEUCEMIAS AGUDAS (LA): 24 AÑOS DE EXPERIENCIA EN UNA INSTITUCIÓN

OP011

E Alfaro, J Rossi, C Alonso, M Gallego, C Botana, M Gutter, A Candás, P Zubizarreta, G Chantada, A Rose, D Alderete, F Lubieniecki, A Bernasconi, W Cacciavillano, M Scopinaro, M Felice.
Hospital Nacional de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Buenos Aires

La causa más frecuente de fracaso del tratamiento de los niños con LA es la recaída de la enfermedad, mientras que el desarrollo de SEM es infrecuente. La ocurrencia de SEM está relacionada con la administración de quimioterapia y probablemente a una predisposición individual. Nuestro objetivo fue analizar la ocurrencia y evolución de las SEM desarrolladas en ptes con LA.

Desde Agosto 1987 a Junio 2011, se diagnosticaron en nuestro Hospital 1971 LA (LLA=1505-LMA=466). En 22 casos (17 LLA, 3 LMA y 2 LLA recaída) se diagnosticó una SEM durante su evolución, con una latencia media de 79 (rango: 24-228) m. La media de edad al diagnóstico de la LA fue 5 (rango:1-10) años. Se diagnosticó una SEM Hematológica en 13 casos (8 LMA, 1 LLA, 2 LA de linaje ambiguo, 1 LNH y 1 LH) y SEM no Hematológica en 9 (4 tumores de SNC, 2 Schwannoma, 1 Melanoma, 1 Sarcoma de Ewing y 1 Osteosarcoma). Todos los ptes habían recibido diferentes esquemas basados en la estrategia del grupo BFM como primer tratamiento y 10/22 recibieron radioterapia craneana, preventiva (n=7), terapéutica (n=1), ó previo a SCT (n=2) (12-24 Gy). Siete de los tumores sólidos se desarrollaron en áreas previamente irradiadas y 4 en áreas no irradiadas (Shwanoma, Osteosarcoma, tumor de SNC y LH).

Ventitún ptes recibieron un segundo tratamiento y 1 pt falleció tempranamente: Quimioterapia (n=16), consolidación con SCT (n=4), Radioterapia (n=3) ó Cirugía (n=8). A la pte con melanoma ocular se le colocó recientemente una placa de radioterapia intraocular.

La respuesta al segundo tratamiento fue: CR (n=16), muertes tempranas (n=2), respuesta parcial (n=2) y progresión de enfermedad (n=1). De los 16 ptes que obtuvieron la RC, 5 presentaron recaída, 1 falleció en RC y 10 continúan en RC, con una media de seguimiento de 55,3 (rango: 14-221) m. desde el diagnóstico de la SEM.

Conclusiones: El 50% de las SEM correspondieron a una segunda LA (11), seguido por tumores de SNC (4). Es importante considerar la ocurrencia de tumores sólidos en ptes que no recibieron previamente radioterapia. El hecho de que 10 ptes presentaron una larga supervivencia libre de eventos justifica la aplicación de un segundo tratamiento en los ptes con SEM.

SEGUNDA ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA POST TRASPLANTE (ELPT) EN DOS PACIENTES PEDIÁTRICOS DESPUÉS DE TRASPLANTE HEPÁTICO

OP012

M.Makiya, L.Fernandez Ustariz, E.Dibar, D.Altuna, F.Tisi Baña, P.Streitenberger,D.D'Agostino, H.Garcia Rivello, G. Boldrini, E. De Santibañez
Hospital Italiano de Buenos Aires

Objetivo: comunicar la experiencia de dos casos de segunda ELPT luego de trasplante hepático

Pacientes y métodos: 473 pacientes recibieron un trasplante hepático en edad pediátrica en el Hospital Italiano de Buenos Aires en los últimos 20 años, 14 pacientes sufrieron una ELPT (2.9%). La media de edad al diagnóstico fue de 8 años (5 a 12 años) y la media de intervalo entre el trasplante y el desarrollo de la ELPT fue de 40 meses (1 a 180 meses). La supervivencia global de esta población fue del 72%. Dos pacientes padecieron una segunda ELPT.

Resultados: Primer caso: Paciente que a la edad de 5 años recibió un trasplante hepático por atresia de vías biliares, a los 12 años presentó síndrome febril prolongado, pérdida de peso, masa abdominal palpable, evidenciable por diagnóstico por imágenes cuya biopsia confirma PTLD monomórfico monoclonal de células B maduras tipo Burkitt. Se suspende la inmunosupresión y se administra tratamiento quimioterápico para Linfoma B, mas rituximab permaneciendo en remisión completa (RC) durante 18 meses. Luego de 3 meses de retomar el tratamiento inmunosupresor el paciente presenta adenopatía subaxilar que se biopsia diagnosticándose Linfoma de Hodgkin. (LH) Se administra tratamiento para LH. El paciente permanece en RC desde hace 5 años sin medicación inmunodepresora, sin signos de rechazo.

Segundo caso: Paciente que a los 9 meses recibe trasplante hepático por atresia de vías biliares, a la edad de 6 años presenta fiebre, dolor abdominal, rápida y progresiva insuficiencia respiratoria con requerimiento de asistencia respiratoria mecánica, la tomografía computada evidencia infiltrados pulmonares difusos, poliadenopatías mediastinales y abdominales. La anatomía patológica informa ELPT polimórfica. Se disminuye la inmunosupresión y se administra rituximab con mejoría del estado general, disminución de las masas abdominales y mediastinales y desaparición de las lesiones pulmonares. Luego de dos meses, al retomarse la inmunosupresión, reaparecen adenopatías cervicales y supraclaviculares cuya biopsia informa LH. Se indica tratamiento quimioterápico, lográndose la RC, que se mantiene en forma continua desde hace 3 años.

Conclusión: La segunda ELPT es rara pero posible en pacientes con inmunosupresión crónica. La histología de LH es poco frecuente, los primeros casos reportados son procedentes de países en vías de desarrollo. En nuestra experiencia pueden ser tratados y alcanzar la RC con tratamientos adecuados.

INFECCIONES FÚNGICAS INVASIVAS (IFI) EN PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOHEMATOLÓGICOS

OP013

Iglesias D, Sosa M, Gomez S, Gimenez V, Formisano S, Schuttenberg V, Costa A, Martínez M, Fernandez R, Goldman W, Arguello S, Turcato G 1, Fynn A. Relator Daniela Iglesias
Servicio de Hematología y Hemoterapia. 1. Departamento de Micología; Laboratorios Hospital de Niños Sor María Ludovica Hospital de Niños Sor María Ludovica. La Plata Argentina

OBJETIVOS: Revisar las IFI en niños con enfermedades oncohematológicas y TMO en nuestra institución.

ANTECEDENTES: Las IFI constituyen una importante complicación de los tratamientos quimioterápicos actuales, y son causales de una alta morbimortalidad. La incidencia en adultos puede llegar hasta un 30%, mientras que en pediatría esa cifra es menor (7-16%)

MÉTODOS: Estudio descriptivo retrospectivo basado en el registro y análisis de las historias clínicas de los pacientes hospitalizados en el servicio de Hematología.

POBLACIÓN: Se incluyeron 308 pacientes, desde 1/ 2006 hasta 6/ 2011. Con LLA 137 pts (44,5%); LMA 34 pts (11%); Linfoma 57 pts (18%); otros 4 pts (1,5%); y TMO 76 pts (25%). La mediana de edad fue de 12 años (1-20 años)

RESULTADOS: 37 pts. (12%) desarrollaron IFI, de acuerdo a los criterios del EORTC. IFI probada 25 pts (67%); IFI probable 11 pts (30%) e IFI posible 1 pt (3%).

La IFI se presentó en 24/232 pts (10,4%) con régimen de quimioterapia intensiva y en 12/76 pts (15,78%) con TMO (OR: 1,63 IC: 95% 0,72-3,93 p: 0,199).

Presentaron IFI 5 pts (15%) con LMA; 15 pts (11%) con LLA y 4 pts (7%) con linfoma. No hubo diferencia entre la incidencia de IFI de las LLA y las LMA (p= 0,54).

Cándida fue el agente causal en 21 pts (57%), en 17/21 (81%) resultó ser C. no albicans. Los hongos filamentosos se presentaron en 16 pts (43%), Aspergillus se aisló en 5 (33%).

Los galactomananos (GM) arrojaron resultados positivos en el 100% de los casos de Aspergillus y en el 15% de los casos de Cándida (p<0,001).

En 28/37 pts (76%) se observó un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <500/mm3. En esta muestra resultó dificultoso determinar las causas de muerte; sin embargo en 5 pts (30%) se la pudo relacionar directamente a la IFI.

CONCLUSIONES: Encontramos una alta incidencia de IFI probada en nuestras unidades. El agente causal más frecuentemente aislado fue Candida no albicans. No hubo diferencias significativas entre los porcentajes de IFI de las LLA y las LMA, o entre los pts bajo regímenes de quimioterapia intensiva y TMO. La mayoría de nuestros pts con IFI presentaron RAN < 500 mm3. Los GM resultaron una herramienta complementaria útil.

LINFOMA DE HODGKIN EN PEDIATRÍA: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

OP015

Elena, G.; Veber, E. (relator); Lavergne, M.; D'Alói, K.; Kannemann, A.; Martínez, G.; Carli, G.; Cosentini, L.; Cafferata, C.; Santidrián, V.; Correa Llano, G.
Hospital de niños Dr Pedro de Elizalde. Servicio de Hematología y Oncología. CABA

Introducción: El linfoma de Hodgkin (LH) representa aproximadamente el 1 a 5% de todas las enfermedades malignas. La sobrevida en estadios tempranos es mayor al 90%, siendo la tasa de fracasos en los estadios avanzados de 30%. **Objetivos:** Presentar la experiencia del servicio en pacientes con LH. **Diseño:** retrospectivo, observacional y transversal. **Población:** pacientes de 0 a 18 años con diagnóstico de LH en los últimos 15 años. **Resultados:** Se incluyeron 38 pacientes, siendo 12 mujeres (31,5%) y 26 varones (68,5%). La edad media al diagnóstico fue de 9,8 años (26-216 m.). **Estadios:** Ia: 7 (18%) IIa: 7 (18%) IIb: 2 (5%) IIIa: 8 (21%) IIIb: 4 (11%) IVa: 4 (11%) IVb: 6 (16%) **Masa mediastinal bulky:** 8 (21%) **Subtipo histológico:** celularidad mixta: 17 (44%), esclerosis nodular: 14 (36%), predominio linfocítico: 7 (18%), depleción linfocítica: 1 (2%) **Recibieron protocolo de tratamiento COOP-ABVD 21 pacientes y AVBD 17.** Se irradiaron 17, cuatro de ellos por recaída de enfermedad. **Efectuaron autotransplante 2 pacientes.** Cuatro pacientes recayeron (19,5%). Tres fallecieron por progresión de enfermedad. El tiempo medio de seguimiento fue de 5,3 años (2-201 m.). **Mediana:** 3,6 años. La sobrevida libre de eventos fue de 81,5% y la global de 93%. **Discusión:** Los hallazgos obtenidos del análisis muestran un predominio masculino (2.1:1). El subtipo histológico más frecuente fue celularidad mixta. Como efectos tardíos del tratamiento, una paciente presentó una tiroiditis secundaria a radioterapia mediastinal. No se detectaron alteraciones en el espermograma en los varones adolescentes y dos mujeres se embarazaron con partos y recién nacidos normales. Los pacientes fallecidos fueron estadios avanzados refractarios a la quimio y radioterapia. A pesar del limitado número de pacientes y del estadio avanzado de la enfermedad al inicio en el 58% de la población, la sobrevida global obtenida es similar a la publicada a nivel internacional.

CARACTERÍSTICAS INMUNOFENOTÍPICAS DE LAS POBLACIONES LINFOCITARIAS DURANTE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR HIV EN PEDIATRÍA

OP014

Quiroz H (relator), Balbaryski J (coautor), Candi M (coautor), Barboni G (coautor), Gaddi E (coautor).
División de Inmunología. Hosp. Gral. de Niños Dr. Pedro de Elizalde. Ciudad Autónoma de Buenos Aires

La infección crónica por HIV está asociada con un estado de disregulación inmune caracterizado simultáneamente por una hiperactivación y una paradójica anergia en los compartimientos TCD4 y TCD8. Si bien el mecanismo responsable de este fenómeno no está aclarado, la marcada activación inmune y las alteraciones numéricas y funcionales de las poblaciones linfocitarias se asocian con los niveles de los LTCD4 y de carga viral.

En 15 niños HIV (+) con edades entre 6-12 años, en tratamiento HAART, que mantuvieron durante los últimos 5 años una estabilidad clínico-inmuno-viroológica, fueron evaluados los niveles de linfocitos T, B y NK en el último control de su seguimiento habitual. Las subpoblaciones naive (N), memoria (M), efectoras (ME) y regulatorias (Tregs) fueron estudiadas mediante citometría de flujo y Acs Mo específicos. Los resultados se compararon con los de 15 niños sanos HIV (-) del mismo intervalo etario (Co).

Los niveles porcentuales y absolutos de LTCD4, LTCD8 y LB CD19 no mostraron diferencias con los del grupo Co, mientras que los valores porcentuales de células NK CD16/56 y CD3DR se encontraron significativamente disminuidos (P<0.05) en los niños HIV (+). Los niveles porcentuales de LTCD4 naive CD45RA+CD27+ presentaron una disminución significativa con respecto al Co (HIV N: 61.7±13.7 vs Co N: 70.2±5.2, P: 0.036). Las células LTCD4 con fenotipo de memoria efectora, CD45RA-CD27-, presentaron un incremento significativo con respecto al grupo de niños sanos (HIV ME: 5.6±4.5 vs Co ME: 3.0±1.0, P: 0.037). El subset naive de los LTCD8 mostró un aumento con respecto al grupo Co (HIV CD8 N: 62±17.4 vs Co CD8 N: 52.1±2.1, P: 0.032). Los subsets de LB no presentaron modificaciones con respecto al grupo Co, mientras que los LT regulatorios, CD4+CD127+/-CD25+ se encontraron disminuidos en forma significativa en los niños HIV (+) (HIV Tregs: 6.9±1.9 vs Co Tregs: 8.3±1.3, P: 0.026).

La similitud en los niveles de los LT y LB con los de los niños sanos reflejaría la eficacia y adherencia al tratamiento antirretroviral aplicado. La completa reconstitución inmune llevaría a la normalización en los niveles de todas las subpoblaciones linfocitarias.

PURPURA TROMBOCITOPENICA INMUNE PRIMARIA EN PEDIATRÍA: CONCENSO DE VICENZA. EXPERIENCIA DE 7 CENTROS PEDIÁTRICOS

OP016

Dr. N. Fernández Escobar¹, Dra. A. Cocca¹, Dra. M. Attie¹, Dra. N. Basack¹, Dr. G. Drelichman¹, Dr. L. Aversa¹, Dr. D. Freigeiro¹, Dra. V. Bacciedoni², Francisco del Río², Dra. L. Senosiain³, Dra. K. Calvo³, Dra. M. Castillo³, Dra. C. Romero³, Dra. L. Martín³, Dr. G. Arbesu³, Dra. Alejandra Cédola⁴, Dra. C. Drozdowski⁴, Dra. C. Pedrini⁵, Dra. C. Cabral⁵, Dra. L. Franco⁵, Dra. S. Zirone⁶, Dra. E. Majek⁷
¹Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, ²Hospital Español, Mendoza, ³Hospital infantil H. Notti, Mendoza, ⁴Clinica San Lucas, Neuquén, ⁵Hospital De Pediatría "Juan Pablo II" Corrientes, ⁶Clinica del Niño de Rosario, Santa Fe, ⁷Hospital de Niños de Jujuy.

Introducción: si bien la PTI infantil es un desorden benigno, existen falta de consensos en relación a la terminología y a criterios evolutivos. En 2007, el consenso de Vicenza (CV) unificó conceptos.

Objetivos: reclasificar a las PTI de acuerdo al CV.

Material y Método: estudio de cohorte retrospectivo (1/91- 1/11) sobre 1.105 pacientes (pac) de 7 centros del país.

Resultados: 1037 (94%) fueron PTI primarias (P). Evaluables: 885 pac. PTI reciente diagnóstico (RD): n: 619 (71%). Tr: IgG EV: 335 pac. Corticoides (Co): 205 pac. 100% logró resolución de la plaquetopenia (RP). PTI persistentes (PE): 94 pac (10%). 1 pac falleció por sangrado en SNC (SSNC). Tr: IgG EV: 74 pac. Corticoides (Co): 94 pac. El 100% logró RP (3-6 m del diagnóstico): 59%. 6-12 m: 41% (6% de las PTI agudas). PTI crónica (C): 110 pac (12%). 3 pac fallecieron por SSNC. Tr: IgG EV: 10; Co: 110. Anti D: 12 pac, Ritux: 10 pac, Vincristina: 1 pac Esplenectomía (Es) RB: 65% RP: 16%. Recaída post Es: 13%. Globalmente 93% logró la RP. PTI recidivantes (REC): 44 pac (5%). Tr: IgG EV: 30. Co: 14 pac. Ritux: 1 pac. 86% logró RP. PTI refractaria (REC): 18 pac (2%). Tr: IgG EV: 18 pac. Co: 18. Anti D 5 p, aza 2 p, Ritux 9 p. Esp: 50%, RB: 66,6%. 40% logró RP

Conclusiones: el 81% de los pac fueron formas agudas. En relación a anteriores clasificaciones un 6% de los pac lograron RP entre los 6 m y 12 m evitando Es. Los 2 Tr mas utilizados son la IgG EV y los corticoides. La frecuencia de SSNC fue baja: 0,45%.

OP017

PURPURA TROMBOCITOPENICA INMUNE SECUNDARIA EN PEDIATRIA CONCENSO DE VICENZA: EXPERIENCIA DE 4 CENTROS PEDIATRICOS

Dr. G. Arbesu3, Dra. A. Cocca1, Dra. M. Attie1, Dra. N. Basack1, Dr. G. Drelichman1, Dr. L. Aversa1, E. Majek 2, L. Senosiain3; K Calvo3, M Castillo3; C. Romero3; L Martin3, Dr. G. Arbesu3, Dra. S. Zirone4, Dra. C. Pedrini5, Dra. C. Cabral5, Dra. L. Franco 5
1 Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, 2 Hospital de Niños de Jujuy, 3 Hospital infantil H. Notti. Mendoza, 4 Clínica del Niño de Rosario, Santa Fe.

Introducción: si bien la PTI infantil es un desorden benigno, existen falta de consensos en relación a la terminología y a criterios evolutivos. En 2007, el consenso de Vicenza (CV) unificó conceptos.

Objetivos: reclasificar a las PTI secundarias de acuerdo el CV.

Material y Método: estudio de cohorte retrospectivo (1/91- 1/11) sobre 1.105 pacientes (pac). 1037 (94%) fueron PTI primarias (P).

Resultados: 75 pac (6,8%) presentó PTI secundarias (S). Evaluables: 70 p. PTI reciente diagnóstico (RD): n 34 p (48,5%); patologías asociadas (PA): Infección específica no HIV (no HIV): 9 EBV, 8 varicela, 4 CMV, 3 HAV, 1 Rubéola; 7 HIV; Collagenopatías (Col): 1 Inmunodeficiencia primaria: 1. Tratamiento (Tr): IgG EV: 23 pac. Corticoides (Co): 8 pac. El 73% logró resolución de la plaquetopenia (RP).PTI persistentes (PE):14 pac (20%). PA: no HIV: 6 pac, CMV: 2 pac, EBV, Varicela, Zoster, HIV; Col, AIJ; Inmundef: 1 pac. Tr: IgG EV: 14 pac. Co: 13 pac. Anti D: 1 pac.Esplenectomía (esp): 2. El 43% logro RB con un tto (gama 83%) y 57% requirió más de un tto. PTI crónica (C): 17 p (24.3%). PA: no HIV: 3 EBV, 2 Varicela, 1 HAV; 7 HIV; Co: 1 LES; inmundef: 1 ICV. Tr:) tto: IgG EV: 14 pac, Co: 14 pac. Anti D: 1pac. esp: 6 pac. Globalmente 76% logró la RP. PTI recidivantes (REC): N= 5 p (7.2%). PA: inmundef: 4 IgA, Co: 1 pac. Tr: IgG EV: 5 pac. Co: 4 pac. 86 % logró RP. PTI refractaria (REC): 0 pac (0%).

Conclusión: en nuestra experiencia la incidencia de PTI S fue < que las formas Primarias (6.8 vs. 94% vs.). La PA mas frecuente fue infección no HIV. Ningún pac presento una forma clínica refractaria. Los % de RP es similar a las formas primarias.

OP018

EVALUACION DEL RIESGO DE SANGRADO EN NIÑOS SOMETIDOS A CIRUGIA.

Gómez S1, Arguello,S1 Flores A2, Arturi A1 Relator Sergio Gomez
1 Servicio de Hematología y Hemoterapia. 2.Servicio de Otorrinolaringología Nueva Clínica del Niño de La Plata. La Plata. Argentina

Resumen:

Objetivo Determinar el valor de la hemostasia prequirúrgica (HP), el cuestionario de sangrados conjuntamente con la historia familiar (HF) detallada, en la evaluación del riesgo de presentar hemorragias en una población pediátrica.

Antecedentes: La HP es realizada en forma rutinaria pero se considera un pobre predictor de hemorragia. Se recomiendan actualmente cuestionarios pediátricos estructurados y cuantitativos que registren eventos personales y familiares detallados por sitio

Método: Estudio retrospectivo-descriptivo basado en observación de historia clínicas. La historia de sangrados se evaluó con el Pediatric Bleeding Questionnaire SickKids Score (PBQ) a cargo de un médico y HP mediante T y C de protrombina, APTT, tiempo de trombina, Recuento y morfología plaquetarias. Los Estudios adicionales (EA) fueron indicados con score > 0 = a 2, con HF relevante o HP alterada e incluyeron Factor de Von Willebrand/Cofactor Ristocetina, dosaje de Factores , adhesión, agregación y liberación plaquetarias.

Población: Desde 9-2007 hasta 6-2011 ingresaron 231pts, evaluables 221. 10 pts. (4%) no concluyeron los estudios. Rel V: M 2.3:1. Edad mediana 5 años (r2-16)

Resultados Principales: Cirugías de ORL: 217 niños (94%) y otras 14 (6%).

	Hemostasia Prequirúrgica Normal	Hemostasia Prequirúrgica Anormal
Historia Sangrados Positiva	31	2
Historia Sangrados Negativa	187	1
Mantel-Haenszel p=0.011		

1. 17/33 pts (55%) con Historia de Sangrado Positiva presentaron EVW (n 14) y SPD (n 3).
2. 1/188 pt. (0,5%) con Historia de Sangrado Negativa presentó EVW

Todos los pts. Evolucionaron favorablemente, no se registraron eventos en el perioperatorio, Un niño sin historia previa o alteración de la HP, presentó sangrados a los 10 días, diagnosticándose una EVW

Conclusiones: La historia de sangrados cuantificada mediante el PBQ y la HF detallada, permite: Mejorar la detección del riesgo de sangrados en una población que no ha enfrentado aún desafíos hemostáticos; seleccionar con mayor precisión a los niños, para la realización de estudios adicionales con mejor rendimiento diagnóstico. La HP aislada demostró ser de menor utilidad.

OP019

HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR, ES NECESARIO SU MONITOREO EN NIÑOS?

Schwalb, G; Cocca A; Vázquez, A; Aversa, L.
Unidad de Hematología. Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez". CABA. Argentina.

Introducción: La Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) demostró ser eficaz y segura en el tratamiento (tto.) de eventos trombóticos. En adultos está definido qué pacientes (pac.) requieren monitoreo con actividad anti-Xa. En niños, esta indicación está basada en escasos estudios retrospectivos con limitado número de pacientes.

Objetivos: 1) Determinar qué proporción de pac. debió modificar la dosis inicial de HBPM para mantener el rango terapéutico (RT): anti-Xa: 0,5-1.0 U/ml. 2) Determinar qué proporción de pac. requirió ajustes de dosis de HBPM una vez alcanzado el RT. 3) Determinar el tiempo en alcanzar el RT y el número de ajustes realizados por pac.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo, descriptivo. Entre1998 - 2011 ingresaron 201 pac ≤21 años. Se inició tto. con HBPM, Enoxaparina ó Dalteparina Sódica110 U/kg en > 5kg ó 150 U/kg en < 5 kg, cada 12hs. Se analizaron 2 grupos: A: ≥3meses (m) y B: < 3m.

A: 178 pac. Media edad 63.9m (r: 1-252). 169 pac. (94,9%) recibieron tto. con HBPM endovenosa (EV) y 9 pac. (5%) vía subcutánea. La media de días totales de tto. fue 45.5 días (r: 3-188).

B: 23 pac. (11,4%). Media edad 1.56m (r: 1-2). Tto con HBPM EV 23 pac. (100%). Media de días totales tto. 58 días (r: 10-330).

Resultados: A: 57.8% pac. debió modificar la dosis inicial de HBPM para mantener el RT. Una vez alcanzado el RT, el 54.3% requirió ajustes posteriores. La media de tiempo en alcanzar el RT fue: 4 días (r: 1-25). Se realizaron 1.6 ajustes de dosis por pac.

B: 60.8% de los pac. debió modificar la dosis inicial de HBPM para mantener el RT. El 71.4% de los pac. requirió ajustes de dosis para mantener el RT. La media de tiempo en alcanzar el RT fue 2,9 días (r: 1-10). Se realizaron 1.2 ajustes de dosis por pac.

Conclusión: En esta población se requirieron frecuentes ajustes de las dosis de HBPM, tanto para alcanzar como para mantener el RT. Los resultados fueron similares en pac. mayores y menores de 3 m de edad. De acuerdo a nuestros datos,es necesario el monitoreo de las dosis terapéuticas de HBPM en niños.

OP020

BETA TALASEMIA MAYOR (BTM) e INTERMEDIA (TI).

Stryjewski A1; Sciuccati G1; Eandi Eberle S1; Díaz L1; Candas A1; Avalos Gómez V1; Cervio C1; Bonduel M2; Castañón M1; Pepe C1; García Rosolen N1; Staciuk R2; Pizzi S2; Magaldi G3, del Pozo A3; Feliu Torres A1.
1 Servicio de Hematología – Oncología; 2 Servicio de Trasplante de Médula Ósea; 3 Servicio de Hemoterapia. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. J.P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Se realizó el análisis retrospectivo, descriptivo, longitudinal de 59 pacientes (pac) con BTM (34v/25m) (edad mediana al diagnóstico 1.29 años, r 0.18-7.74) y 15 pac con TI (7v/8m) (edad mediana al diagnóstico 4.56 años, r 0.34-45.93), asistidos entre agosto 1987 y diciembre 2010. El análisis molecular mostró: CD 39: 29.6%; IVS-I 110: 19.7%; IVS-I 6: 14.8%; IVS-II 1: 6.3%; IVS-II 745: 4.2%; -87: 2.1%; IVS-I (-3): 1.4%; -101: 0.7%; -29: 0.7%; CD 6 (-A): 0.7%; IVS-I 2: 1.4%; δβ Siciliana: 1.4%; Hb Lepore: 0.7%; indeterminados: 2.1%; γ^δ -158: 7.7%. Genes alfa: triplicados 9.3%; cuadruplicados 1.9%. Tratamiento (Tto): 59 pac recibieron transfusiones regulares de glóbulos rojos desplasmatisados (TGRD), leucodepletados, isogrupo Rh y Kell y 3 pac TGRD esporádicas. Un pac rechazó la terapéutica propuesta. El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) se indicó en 13 pac. Tto quelante: Desferoxamina (DFO) 49 pac, dosis mediana 32.2 mg/kg (r 17.2-50); Deferiprone (L1) 3 pac, dosis 75 mg/kg/día; Deferasirox (DFX) 36 pac, dosis mediana 31.1 mg/kg/día (r 20-40) y DFO+ L1: 11 pac [DFO dosis mediana 50 mg/kg (r 29.5-50)/ L1 dosis mediana 75 mg/kg/día (r 75-100)]. Evolución y complicaciones (número pac): Aloanticuerpos: Anti Kell (3); Anti D (1); Anti c /Anti E (1). Infecciones relacionadas a TGRD: HBV (1), HCV (1) y Chagas (1). Hipotiroidismo (16); retardo de crecimiento (17); déficit de hormona de crecimiento (5); retardo puberal (11); hipogonadismo (10); amenorrea (7); intolerancia a la glucosa (10); osteopenia (9); osteoporosis (10). Hipoacusia (2). Cirrosis hepática (1). Fallo cardíaco (1). Tumor SNC (1). Treinta pac fueron esplenectomizados y 10 colecistectomizados. 87.8% de los pac viven, habiendo sido derivados 19. Siete pac fallecieron (fallo cardíaco 1; sepsis 1; complicaciones asociadas a TCPH 4; protocolo experimental 1). Conclusiones: La frecuencia de las mutaciones halladas demuestra el origen mediterráneo de la BT, similar al previamente reportado. Los problemas más graves detectados fueron: pac con diagnóstico correcto pero con tto inadecuado al momento del ingreso, falta de recursos económicos y/o mala adherencia al tto quelante.

TRASPLANTE HEMATOPOYETICO ALOGENICO (THA) EMPLEANDO REGIMENES DE INTENSIDAD REDUCIDA (RIR) EN NIÑOS CON DESORDENES CONGENITOS

OP021

Pizzi, S; Staciuk, R; Figueroa, C; Roizen, M; Juliá, A; Afranchino, N; Bonduel, M.
Hospital de Pediatría "Prof. Dr. J. P. Garrahan". CABA, Argentina

Introducción: El THA es el tratamiento curativo de numerosos desórdenes congénitos pediátricos: inmunodeficiencias primarias y patologías con alteraciones en los mecanismos de reparación celular, los cuales presentan una sobrevida reducida con el uso de regímenes mieloablativos. Los RIR han mejorado la sobrevida y calidad de vida de estos pacientes (p). Objetivo: Describir las características del THA y la evolución de una cohorte de p con desórdenes congénitos que recibieron RIR. Material y métodos: De mayo de 2005 a abril de 2011, 12 p (7 varones), recibieron THA con RIR, mediana de edad 3,7 años (r 7 meses-12,4 años). Los diagnósticos fueron: Inmunodeficiencia combinada severa 3 p, LHHF 2 p, IPEX 1 p, Wiskott Aldrich 1 p, Griscelli 1 p, Enfermedad granulomatosa crónica 1 p, Disqueratosis Congénita 1 p, Anemia de Fanconi 2 p. El THA se indicó en 2 p por ausencia de reconstitución inmunológica post-THA haploidéntico y en 1 p con antecedente de lobectomía y Aspergilosis pulmonar. En 9 p el THA fue no relacionado y en 7 p se utilizó sangre de cordón umbilical. Se empleó como RIR fludarabina, melfalán y timoglobulina. En los p con Anemia de Fanconi se agregó ciclofosfamida y en 1 de ellos con 2do THA por falla del injerto, ICT 300 cGy. La profilaxis de EICHa fue: CsA sola o combinada con corticoides o micofenolato. Resultados: Todos los p tuvieron recuperación hematológica excepto 1 que recibió con éxito un 2do THA. De los p evaluables, 7 tuvieron reconstitución inmunológica; uno presentó reconstitución transitoria y otro no logró la de LB. Se observó EICHa grado III: 1p, EICHC extenso: 3 p, Infección por CMV 4 p, Infección por EBV 2 p (Sme. Linfoproliferativo 1p), Bacteriemia 5 p, Aspergilosis 3 p, Infección por PCP 1 p. Se observó toxicidad tardía de órgano en 4 p. La probabilidad de sobrevida global fue de 76.9% con una mediana de seguimiento de 13 meses (r 1-75). La mortalidad asociada al trasplante (MRT) fue de 25%, siendo las causas de muerte: Sepsis 1 p, Sme. Linfoproliferativo 1 p, SDRA 1 p. Conclusión: En esta cohorte de pacientes, el uso de RIR permitió una buena sobrevida con baja MRT, evidenciando su rol como opción terapéutica en estas entidades.

ENFERMEDAD DE GAUCHER EN LA EDAD PEDIÁTRICA EN LA ARGENTINA: UN INFORME DEL REGISTRO INTERNACIONAL DE GAUCHER Y DEL GRUPO ARGENTINO DE DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

OP022

Guillermo Drelichman 1; Nora Basack1, Nicolas Fernandez Escobar1; Nora Watman 2; Graciela Elena3; Dr. Samuel Ernesto Veber3; Dra. Regina Kohan4; Dra. Marta Dragosky 5; Dra. Aurora Feliu 6; Dra. Gabriela Sciuccati6; Dra. María Fernanda Cuello 7; Dra. Alcira Fynn 7; Dra. Raquel Dodelson de Kremer 8; Dr. Norberto B. Guelberf8; Dra. Beatriz Oliveri 9; Dra. María Silvia Larroude 10; Dra. Francisca María Masllorens 11; Dra. Marina Szlago12; Dra. Andrea B. Schenone12

1Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", Buenos Aires, Argentina; 2 Hospital Ramos Mejía, Bs As, Argentina; 3 Hospital de Niños Pedro de Elizalde, Buenos Aires; 4 L Coordinadora del Registro Argentino de Gaucher; 5 Hospital de Oncología Marie Curie, Buenos Aires; 6 Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Buenos Aires; 7 Hospital de Niños Superiora Sor María Ludovica, La Plata, Provincia de Buenos Aires; 8 Centros de Estudios de las Metabopatías Congénitas, Córdoba; 9 Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires; 10 Centro Médico TIEMPO, Buenos Aires; 11 Hospital Austral, Buenos Aires; 12 Fundación para el estudio de las enfermedades Neurometabólicas / Laboratorio de Neuroquímica "Dr. N. A. Chamoles", Buenos Aires

Introducción: el diagnóstico de la enfermedad de Gaucher (EG) en la edad pediátrica es indicativo de severidad y progresión rápida. La intervención terapéutica temprana con terapia de reemplazo enzimática (TRE) con imiglucerasa permite evitar la aparición de complicaciones irreversibles fundamentalmente, óseas. Debido a su baja incidencia, es de gran utilidad contar con un registro. En 1991 se creó el ICGG registro Internacional de Gaucher (RIG) que en la actualidad, tiene la base de datos más importante para una enfermedad huérfana: 5780 pacientes. Esta es la 1er evaluación de pacientes pediátricos argentinos incluidos en el Registro.

Objetivo: evaluar las características epidemiológicas, clínicas, de laboratorio y respuesta a la TRE con imiglucerasa de pacientes pediátricos incluidos en el RIG. Material y método: se evaluaron los datos que se encuentran en el RIG actualizados hasta el 2 de marzo de 2011.

Resultados: Hasta la fecha ingresaron al RIG 159 pacientes de los cuales 111 (69.8%) fueron < de 18 años. Tipo 1: 109 p (98%). Tipo 2: 2 p (2%). Media de edad al diagnóstico 7 años (r 0-18 a). Fem: 63 (57%) masc: 48 (43%). Media de edad a la última evaluación: 21 años. Estudios moleculares: 44 p (39.4%) Genotipo más frecuente. N370S/L444P (27%).

Características clínicas y de laboratorio al diagnóstico: esplenomegalia: 100%; hepatomegalia: 90%; plaquetopenia: 63.4%; retardo del crecimiento: 53%; anemia: 46%. Compromiso óseo al diagnóstico: dolor óseo: 28%; crisis de dolor: 9 %; manifestación radiológicas: 63%. Tipo de lesiones óseas radiológicas: infiltración medular: 68%; Osteopenia: 48%; Erlenmeyer: 31%; necrosis avascular: 27 %.

TRE con Imiglucera: 94 p (86%) recibieron TRE cuya media de edad a la 1ra infusión fue de 13 años, media de dosis a la 1ra infusión 41.7 unidades/kg y a los 10 años disminuyó a 30.7 unidades /kg con el cumplimiento de las metas Terapéuticas (MT)

Respuesta al tratamiento: Las metas terapéuticas que se alcanzaron en mayor proporción fueron: 98% crisis óseas, 85% anemia, 78% dolor óseo y 73% plaquetopenia.

Conclusión: Esta es el 1era evaluación de pacientes pediátricos Argentinos con EG del RIG. Más del 70% de los pacientes han alcanzado las metas terapéuticas hematológicas y óseas. El logro de las MT a 10 años es alto mostrando la eficacia de la TRE con imiglucerasa para controlar esta severa enfermedad.

LINFOHISTIOCITOSIS SECUNDARIA, DIAGNÓSTICO PRECOZ Y TRATAMIENTO OPORTUNO .EXPERIENCIA EN HOSPITAL PÚBLICO DESCENTRALIZADO DR. GUILLERMO RAWSON DE LA PROVINCIA DE SAN JUAN

OP023

Arieta M.; Galdeano J. E.; Ramis Pelegrina E.; Correa P.; Youngerman D.; Rodríguez G.; Nuñez Cristian, Ensabella Eugenia ,Arias Daniel .m
Hospital Descentralizado Dr. Guillermo Rawson

Introducción: La Histiocitosis es un grupo heterogéneo de enfermedades , de etiología desconocida, caracterizadas por la proliferación de células del sistema mononuclear fagocítico en diferentes órganos y sistemas.

La Sociedad Internacional del Histiocito las clasificó en dos grandes grupos: familiar (autosómica recesiva) y reactiva (secundaria a infecciones). Las manifestaciones clínicas son consecuencia de un estado hiper-inflamatorio y una respuesta inmune inadecuada. Objetivos: Evaluar la importancia del diagnóstico precoz en la HLH secundaria.

Materiales y Métodos:

Se evaluaron los pacientes con edades entre 2 y 13 años durante el periodo 2002- 2008, que presentaron al menos cuatro de los siguientes criterios: Fiebre de más de siete días , hepatoesplenomegalia, bi o tricitemias, hipofibrinogenemia, hipertrigliceridemia, poliadenopatías.

Resultados: Cincuenta y dos pacientes cumplieron con los criterios establecidos, a todos se les realizó punción aspiración de médula ósea y en tan solo cuatro pacientes se encontraron uno o más eventos de hemofagocitosis.

En todos lo casos se inició tratamiento según protocolo HLH-94: terapia combinada Dexametasona/ Etopósido . Ninguno recibió terapia intratecal. Todos los ptes evolucionaron favorablemente y solo uno presentó reactivación de la HLH dos años después.

El seguimiento de dichos ptes permitió diagnosticar: en uno de ellos una Histiocitosis Ganglionar, en otro una Inmunodeficiencia Común Variable, otro pte desarrolló una Leucemia Monocítica Aguda falleciendo posteriormente y solo un paciente nunca presentó otra enfermedad inmunológica ni hemato-oncológica.

Conclusión: La sospecha diagnóstica de HLH en pacientes que presenten los criterios clínicos y de laboratorio descriptos en este estudio permite realizar el diagnóstico y tratamiento precoz, y de esa manera modular la respuesta inflamatoria exagerada mejorando el pronóstico. La ausencia de eventos de hemofagocitosis no es excluyente para iniciar la terapéutica .No se observó secuelas secundarias al tratamiento. El seguimiento a largo plazo de éstos pacientes es fundamental para determinar si éste síndrome de activación macrofágica es un hallazgo aislado o quizás la primera manifestación de enfermedades futuras.