

FACTOR XIII EN LEUCEMIAS AGUDAS AL DIAGNOSTICO.

O 7

Stemmelin GB; Duboscq C; Shanley C; Ceresetto J; Rabinovich O; Gutierrez M; Mendizabal G; Doti C; Vicente Reparaz M; Schamun A; Castedo MG; Melgar M y Bullorsky EO.
Htal. Británico de Bs. As. Argentina.

La subunidad A del factor XIII (FXIII-A), la fracción activa del mismo, es producida casi exclusivamente por los megacariocitos y sus precursores. Se ha demostrado que la aplasia medular transitoria en el TMO resulta en disminución significativa de los niveles de FXIII-A, pudiendo ser un factor contribuyente a sangrados en el período post-TMO temprano. En el presente trabajo prospectivo evaluamos si la hipoplasia de progenies normales en leucemias agudas (LA) al diagnóstico se acompaña de bajos niveles de actividad del FXIII. Entre 11/01 y 12/02 se estudiaron 13 ptes con LA (10 LMA, 2 LLA y 1 bifenotípica). Edad media fue 38.8 años (4-63). Se determinó actividad del FXIII mediante el método fotométrico al momento del ingreso (basal) y a los días +7, +14 y +21. El rango de normalidad fue calculado según el estudio de 35 donantes de sangre, siendo de 68-138%, mientras que de acuerdo a la bibliografía el nivel hemostático del FXIII es 10%. Los niveles de actividad del FXIII (media \pm 1DS) fueron: basal 72.3% (\pm 59.5), día +7 56.9% (\pm 44.4), día +14 68.8% (\pm 27.9) y día +21 63.2% (\pm 25.6). 8/13 ptes (61.5%) presentaron menos de 68% (límite inferior normal) de actividad en la muestra basal. 3/13 ptes (23%) tuvieron menos de 10% de actividad, dos al ingreso y el restante en la muestra del día +21; uno de los 3 ptes presentaba leve epistaxis y los dos restantes no tenían sangrados. La correlación entre el rto basal de plaquetas y el nivel de actividad del FXIII resultó en los límites de la significancia estadística, r de Spearman 0.53, p 0.06, lo cual podría considerarse como una clara tendencia en virtud del número reducido de casos. Se revisó la biopsia de MO en todos los casos, 12/13 mostraban hipoplasia megacariocítica severa. Se interpretó que los diferentes hemoderivados transfundidos influyeron en el mantenimiento de los niveles de FXIII en las muestras de los días +7, +14 y +21, a pesar de la hipoplasia medular generada por la QT. Nuestras conclusiones son: 1) niveles de actividad del FXIII inferiores al límite inferior normal son frecuentes en LA (61.5% en esta serie); 2) algunos pacientes pueden presentar niveles subhemostáticos de FXIII (23% en nuestra casuística), pudiendo ser en teoría un factor agregado a la trombocitopenia como causal de sangrados y 3) la severidad y duración de la trombocitopenia se asociarían a mayor riesgo de déficit severo de FXIII.

ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD INTRAPLAQUERIA DEL FACTOR XIII.

O 8

Stemmelin GB; Duboscq C; Shanley C; Ceresetto J; Rabinovich O; Melgar M; Castedo MG; Settecasí M; Gutierrez M; Mendizabal G; Doti C; Schamun A y Bullorsky EO.
Htal. Británico de Bs. As. Argentina.

La fracción activa del Factor XIII, la subunidad A (FXIII-A), se encuentra en el citoplasma plaquetario y sería liberada al plasma en el momento de la destrucción o consumo de las plaquetas. **Objetivo:** calcular el aporte potencial de la fuente intraplaquetaria de FXIII-A en el mantenimiento de los niveles plasmáticos. **Material y métodos:** Se estudiaron muestras (vol. inicial 3.3 ml) de concentrados plaquetarios obtenidas de 24 plaquetoféresis efectuadas a donantes normales. Las plaquetas (pits) se lavaron 3 veces con solución fisiológica; luego se lisaron las membranas celulares mediante tres ciclos sucesivos de congelamiento y descongelamiento a -80°C , posteriormente se centrifugó y en el sobrenadante limpio se determinó la actividad del FXIII (act-FXIII) con un método fotométrico. Los datos son expresados en media \pm 1 DS. **Resultados:** El rto basal de pits en los 24 donantes fue $237 \times 10^9/\text{L}$ (\pm 58); pits en el concentrado, 426×10^{11} (\pm 1.6); pits en la muestra, 46.8×10^9 (\pm 16.6) y pits en circulación, calculada según volemia, 1336.6×10^{11} (\pm 387.1). La act-FXIII basal en plasma fue 98.7% (\pm 19.1); la act-FXIII en el sobrenadante de los 3 lavados fue $< 0.01\%$ en los 24 casos y la act-FXIII en el sobrenadante luego de la destrucción de las membranas celulares (FXIII intraplaquetario) fue 6.8% (\pm 6.5). Extrapolando los resultados obtenidos en la muestra a la media de pits en los concentrados plaquetarios (426×10^{11}), la act-FXIII intraplaquetario por concentrado promedio sería 72.5% (\pm 67). De acuerdo al promedio estimado de pits en circulación (1336.6×10^{11}), la act-FXIII intraplaquetario en condiciones tedricas de liberarse en plasma sería 235% (\pm 268.8; ES 58.9), siendo el caso con menor actividad de 29.1%. No pudo demostrarse correlación entre los niveles de act-FXIII plasmáticos e intraplaquetarios (r: 0.08, pNS). **Conclusiones:** 1) pudo demostrarse presencia de FXIII-A intraplaquetaria con actividad de FXIII; 2) el aporte de FXIII-A desde el citoplasma plaquetario sería suficiente para mantener niveles normales de FXIII-A circulante, sustentando la hipótesis que las pits serían el medio de transporte de FXIII-A desde el megacariocito productor al plasma y 3) un concentrado de pits aportaría suficiente FXIII-A para mantener la act-FXIII por encima del nivel hemostático, lo cual podría ser de importancia en pacientes sometidos a regímenes mieloablativos, ya que la producción de FXIII-A es casi exclusivamente medular. En esta población el consumo plaquetario es temprano y por ello la liberación de FXIII-A intraplaquetaria sería rápida. Como la vida media del FXIII es de > 7 días, un concentrado de pits evitaría el déficit de FXIII por un lapso prolongado.

ANÁLISIS DE LA INVERSIÓN DEL INTRÓN 1 DEL GEN DEL FACTOR VIII EN FAMILIAS ARGENTINAS CON HEMOFILIA A SEVERA.

O 9

Rossetti L, Candela M, Pérez Bianco R, de Tezanos Pinto M, Larriga J, De Brasi CD.

Instituto de Investigaciones Hematológicas Mariano R Castex, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires.

La Hemofilia A (HA) es una enfermedad hereditaria ligada al sexo, originada por deficiencia cuali o cuantitativa del factor VIII de coagulación (FVIII). Además de la inversión del intrón 22 (Inv22), causal del 42% de las HA severas (HAs), la inversión del intrón 1 (Inv1) ha sido reportada recientemente como otra mutación recurrente involucrada en el 5% de las HAs. Los objetivos de este trabajo fueron establecer la frecuencia de la Inv1 en familias argentinas con HAs, y estudiar la confiabilidad del método para el análisis de la Inv1 en nuestra población. Se analizó la presencia de la Inv1 en un grupo de 60 familias argentinas afectadas con seHA, por la técnica de doble PCR ya reportada, con algunas modificaciones; y se estudiaron mediante esta misma técnica 25 cromosomas X de individuos sanos de la población Argentina. Una de las familias con HAs resultó positiva para la Inv1 (2% = 1/60), datos que son cercanos a lo reportado en la literatura internacional. Este probando no presentó anticuerpo inhibidor anti-FVIII. En los 25 cromosomas X analizados se confirmó la ausencia de polimorfismos de longitud que podrían complicar la interpretación del resultado. Se destaca la importancia del análisis en primera línea de la Inv1 en aquellos pacientes con HAs y no informativos para la Inv22. La determinación de la mutación causal beneficia tanto al asesoramiento genético de las familias afectadas (diagnóstico de portadoras y prenatal), como a la provisión de información clave para el diseño de los protocolos de tratamiento y seguimiento de la enfermedad.

INFUSION CONTINUA (IC) DE FACTOR VIII EN INTERVENCIONES QUIRURGICAS DE PACIENTES CON HEMOFILIA A (HA)

O 10

Dra. Devecchi A, Dr. Candela M, Dra. Neme D, Dr. Conti R, Dr. Perez Bianco R.

IIHEMA. Academia Nacional de Medicina. Buenos Aires

Introducción: los pacientes con HA, con indicación de cirugía mayor y menor requieren mayores niveles de Factor VIII para evitar las complicaciones hemorrágicas durante la cirugía. La IC de Factor VIII permite niveles estables, evitando las curvas en picos y disminuye la cantidad total de factores utilizados.

Material: desde el año 1996 al 2001 se realizaron 106 intervenciones quirúrgicas en pacientes entre 5 y 60 años, 30 cirugías ortopédicas, 26 fueron cirugías mayores, 9 por pseudotumor y 67 cirugías no ortopédicas. La dosis utilizada por paciente fue de 50 a 70 UI de FVIII/Kg/día con un promedio de 28000 UI de Factor VIII (12000 - 86000) en IC durante el posoperatorio, esto representa un 30% menos de lo utilizado con el régimen en bolo. Se expone la casuística con 3 modelos de tratamiento, se documentó la reducción de la cantidad de transfusiones de glóbulos rojos administradas.

Conclusiones: La IC de Factor VIII es segura y efectiva en la mayoría de los pacientes con HA. Con esta opción se ahorra un 30% de Factor VIII con respecto a la infusión en bolo. Un nivel de Factor VIII menor a 60% durante la cirugía se asoció a mayores pérdidas sanguíneas, mientras que valores menores a 50% en el posoperatorio no significó un aumento de las complicaciones hemorrágicas. Las cirugías ortopédicas mayores y menores requirieron IC más prolongada y utilización de mayor cantidad de Factor VIII. Estos resultados demuestran el beneficio de la utilización de FVIII con IC.

**SINDROME ANTIFOSFOLIPIDICO (SAF):
TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL (ACO).
EXPERIENCIA DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA SECCION DE
HEMOSTASIA Y TROMBOSIS**

O 11

Pierdomini, M; Casali, C; Rovó A; Biggi, A; Dipersio, A; Espina, S; Huberman, A.
Hosp. J. M. Ramos Mejía Cap. Fed

Objetivo: Evaluar retrospectivamente la evolución de pacientes (Ptes.) con diagnóstico de SAF que realizaron ACO. **Pacientes y métodos:** De Julio/1983 a Julio/2002 se evaluaron 90 Ptes. con SAF. 58/90 mujeres (M) Edad media: 40 años. 32/90 hombres (H) Edad media: 48 años. 43/90 con SAFF (primarios). 24/43 (M) SAFS 47/90 (secundarios). 34/47 (M). Presentaron un solo Evento Trombótico (ET) 52/90. 25/52 SAFF. 27/52 SAFS. 23/52 TA 29/52 TV Según-do ET 22/90. 11/22 SAFF. 11/22 SAFS. 8/22 TA. 9/22 TV. 5/22 Trombosis Mixta (TM) Tercero o más ET 16/90. 7/16 SAFF. 9/16 SAFS. 3/16 TA. 7/16 TV. 6/16 TM Dado que no hay un consenso a nivel internacional respecto de la duración de ACO; se tomaron diferentes parámetros (Actividad del ILES y/o ACA, Trombofilias asociadas, Factores de riesgo tromboembólicos, Enfermedad de base y RIN); para evaluar suspensión o prolongación de ACO. Ptes. c/ un solo ET: duración ACO: media 18 meses. RIN: 2.5 Ptes. segundo ET: duración ACO: media mayor 18 meses. RIN: 2.5 - 3.0 Ptes. terceros o más ET: ACO de por vida en su mayoría. RIN: 3.0 **Conclusiones:** No hubo diferencias significativas en Ptes con SAFF y SAFS respecto de ETs; con predominio de TA en SAFF. Los Ptes. que tuvieron dos o más ET sus-pendieron ACO antes del año o salieron del RIN deseado. Un mínimo de Ptes. retrombosaron luego de +/- 3 años de suspender ACO. Ptes. con SAFS retrombosaron estando en RIN relacionado con la actividad de su enfermedad de base. Ptes. con IL y ACA (+) no trombosaron. **Comentario:** La disparidad de resultados obtenidos están dados porque siendo el SAF una entidad bien definida en cuanto a criterios diagnósticos, no lo es con respecto a su etiopatogenia, lo que dificulta la definición de el inicio y la duración del tratamiento ACO por definirse en algunas entidades relacionadas al SAF

**CARACTERISTICAS CLINICAS Y DE LABORATORIO
DE FAMILIAS CON TROMBOCITOPENIA
HEREDITARIA (TH)**

O 13

Heller P, Glembotsky A, Marta R, Vassallu P, Kornblihtt L, Negro F, Danielian S, Balduino C, Drachman J, Molinas F.
Hematología Investigación. IDIM A Lanari. UBA. Bs As.

Las TH abarcan entidades heterogéneas que difieren en el modo de herencia, patogenia, manifestaciones clínicas y de laboratorio. Se propuso un algoritmo diagnóstico para clasificar pacientes en entidades conocidas e identificar formas aún no caracterizadas. Estudiamos las características clínicas (herencia, otras alteraciones hematológicas o en otros órganos) y de laboratorio en 6 familias. Estudios de *screening*: recuento de plaquetas ($\times 10^9/l$), frotis periférico, VPM (fl), agregación plaquetaria, glicoproteínas IIb/IIIa, IblX (Gp) y gránulos densos (Gd) por citometría de flujo. Estudios especiales: inmunocitoquímica (ICQ) para la miosina no muscular cadena pesada (MNMCP), estudio molecular genes Cbla2 (ligamiento crom 21), Wiskott-Aldrich (WAS) y MYH9, que codifica MNMCP.

Filia	PlaQ	VPM	Agregación	Gp	Gd	Est. especiales
1.1	25	5	-	N	dism	mutación WAS
1.2	14	5	-	N	dism	mutación WAS
2.1	115	16.3	N	N	N	-
2.2	76	13.2	N	N	N	ICQ normal
3.1	60	8.1	anormal	N	dism	ligam crom 21
3.2	90	7.7	anormal	N	dism	ligam crom 21
3.3	145	7.4	anormal	N	-	ligam crom 21
4.1	90	6.9	N	N	N	-
4.2	100	7	N	N	N	-
5.1	28	10.8	-	-	-	ICQ anormal
5.2	38	11.5	-	-	-	mutación MYH9
6.1	48	10.7	espontánea?	N	-	-

Se estableció un diagnóstico etiológico en 3 familias: filia 1-trombocitopenia (tcp) ligada al X (WAS), filia 3- desorden plaquetario familiar con LMA, filia 5- síndrome de Epstein por mutación MYH9, mientras que otras 3 familias no pudieron incluirse en ninguna de las entidades conocidas: filias 2 y 6-macroctcp autosómica dominante (AD) y filia 4- tcp AD.

**MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA (MAT). ANÁLISIS
DE 22 EPISODIOS (ep) EN 18 PACIENTES (p).**

O 12

Campestrí B, Fernández J, Riveros D, Dupont J, Garay G, Fridman S, Pressiani V y Cacchione R.
Servicio de Hematología y Hemoterapia. CEMIC. Ciudad de Buenos Aires.

La MAT ha variado su pronóstico ominoso en las últimas décadas. De 1997 a 2003 fueron evaluados 22 ep en 18 p. La edad media (x) fue de 57 años (r: 23-72) y la relación F:M de 8:1. Los trastornos al ingreso fueron: neuropsiquiátricos 9, disfunción renal 8, fiebre 7, hemorragias 5, y dolor abdominal 3. Todos los p presentaron anemia - Hb (x: 8,7g/dl, r: 6,3-10,2)- con esquistocitosis (x: 12%, r: 4-25), trombocitopenia (x: 56.000 por mm³, r: 12.000-120.000), y LDH elevada (x: 786 UI, r: 480-2020). De acuerdo al aspecto clínico, 12 pt fueron caracterizados como púrpura trombótica trombocitopénica, 3 como síndrome urémico hemolítico del adulto y 3 no fue posible catalogarlos. Los condiciones asociadas fueron: trasplante alogénico de médula ósea (TMO) 2, embarazo 1, anticonceptivos 1 e hiperhomocisteinemia 1. En 13 p la MAT fue catalogada como idiopática. Veinte ep fueron tratados con plasmaféresis (PF) (x: 15, r: 2-45) y 22 con infusiones (In) (x: 182, r: 15-606) de PFC (6 p) o plasma libre de crioprecipitado (PLC) (16 p); las In se realizaron a dosis de 40-50 ml/kg y en 3 ocasiones se ascendió a 60-80 ml/kg. Todos los p efectuaron 2-3 recambios plasmáticos (RP) luego de normalizar plaquetas y LDH. Todos los p recibieron esteroides y 3 p vincristina. Ninguno fue esplenectomizado. Seis p fueron sometidos a hemodilisis (HD). En 12 ep, 11 p recibieron GRD (x: 7,4, r: 4-36) y 1 p con hemorragia cerebral recibió 3 concentrados de plaquetas. El intervalo entre el inicio de los síntomas y el ingreso tuvo una x de 4,4 d y r: 2 h- 34 d. El lapso entre el ingreso y el inicio de los RP tuvo una x de 12 h y r: 5- 60. Tres p recidivaron (2, 1 vez y 1, 2 veces). No hubo complicaciones mayores por catéter o RP. Fallecieron 3 p (16,7%), 2 con TMO (en 1 pt existieron múltiples comorbilidades y la MAT se hallaba en remisión) y 1 p ingresado en coma. Una pt persiste en HD luego de 10 meses. Concluimos que la MAT se beneficia con PF e infusiones plasmáticas, y en nuestra serie tanto mortalidad como secuelas presentan incidencias similares a las referidas en la bibliografía. En nuestra experiencia, el recambio plasmático resultó de utilidad independientemente de las asociaciones de la MAT y de las distintas patogenias invocadas; el TMO podría constituir una excepción a ello.

**ALTA INCIDENCIA DE COMPLICACIONES EN 102
PACIENTES CON TROMBOSIS VENOSA Y CANCER**

O 14

Ceresetto JM, Duboscq C, Doti C, Mendizábal G, Gutierrez M, Rabinovich O, Stemmelin G, Shanley C, Bullorsky E.
Hospital Británico de Buenos Aires.

Introducción: El manejo de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes (ptes) con cáncer es todavía hoy un tema controvertido, ya que el tratamiento (tto) anticoagulante convencional fracasa con frecuencia y simultáneamente hay un mayor riesgo de hemorragias. **Objetivo:** Evaluar los datos epidemiológicos en ptes oncológicos con un 1º evento trombótico venoso, su tto y complicaciones por nuevos episodios de trombosis o sangrado. **Material y Métodos:** Se revisaron las historias clínicas de 102 ptes con diagnóstico confirmado de ETV asociada a cáncer activo en los últimos 10 años. Edad promedio 62 años, 44 mujeres. El tiempo medio de seguimiento fue de 3.1 años (rango:1-15) **Resultados:** El 32% de los ptes se presentaron con TEP (con o sin TVP), 30% solo con TVP proximal en m. inferiores, 19% tromboflebitis superficial (TFS), 10% trombosis yugular o de m. superior, 5% en vena cava y 4% TVP distal a la vena poplítea. En el 26% la ETV se asoció a cirugía, 13% a tamoxifeno o antiandrogénos, 11% a compresión tumoral, 4% a catéter, 4% a reposo y 42% espontánea. El 32% tenía un tumor ginecológico, 22% en la vía urinaria, 17% gastrointestinal, 15% oncohematológicos, 10% pulmón y 4% otros tumores. El diagnóstico de trombosis y cáncer fue simultáneo en 23% de los ptes. En 11% la trombosis precedió al cáncer. El 49% de los ptes se trataron inicialmente con heparina no fraccionada (HNF) y 50% con HBPM, especialmente en los últimos 3 años se utilizó una HBPM en el 60% de los ptes. Dos ptes no recibieron tto y 6 solo recibieron dosis de profilaxis de HBPM por tratarse de TFS o TVP distal, de ellos el 80% presentó otra trombosis. El 35% de los ptes tuvo un nuevo evento trombótico (69% ocurrieron bajo tto anticoagulante adecuado). De 9 ptes que suspendieron transitoriamente la anticoagulación todos tuvieron un 2º evento trombótico. La retrombosis se trató con un filtro de vena cava en 5 ptes, 7 con HBPM prolongada y 24 continuaron con dicumarínicos (RIN = 3). El 22 % tuvo un episodio de sangrado menor y 11% un sangrado mayor (3 en SNC, 1 de ellos fatal). **Conclusiones:** 1) La HBPM tiende a reemplazar en nuestra institución a la HNF en el tto de ETV en ptes con cáncer 2) Las complicaciones trombóticas y hemorrágicas fueron frecuentes (11% sangrado mayor y 35% nuevo evento trombótico) 3) El tto anticoagulante parece necesario en ptes con cáncer y TFS o TVP distal dada la alta tasa de retrombosis.

PERFIL EPIDEMIOLOGICO ACTUAL DE LA POBLACION CON TROMBOEMBOLISMO VENOSO **O 15**

Korin J, Barazzutti L, Tartas N, Ferro H, Falcón J, Díaz Colodrero G, Porterie P, Kordich L, Sánchez Avalos JC.
Clinica y Maternidad Suizo-Argentina. Consultorios de Estudios Hematológicos. Buenos Aires.

Los avances producidos en los últimos años en el tromboembolismo venoso (TEV) tienen la capacidad potencial de modificar algunas características epidemiológicas de la enfermedad: descripción de nuevas trombofilias, empleo de la TC helicoidal, prolongación de la profilaxis en la cirugía ortopédica y del tratamiento en los casos idiopáticos. Por lo anterior, hemos creído de interés efectuar un análisis de los pacientes con TEV asistidos por nuestro grupo de 1996 a 2003. Esta es una serie retrospectiva de 430 pacientes consecutivos, con diagnóstico de TVP objetivado por Eco-Doppler y de TEP verificado por centellograma V/Q de alta probabilidad o TC helicoidal positiva. Edad media: 64 (15 a 98) Mediana 66, pacientes \geq 65 años: 55%; relación F:M: 1. Tuvieron TEP 27.5%, TVP proximal 52.2%, TVP distal 20.3%, TVP bilateral 2.8%, 6.8% de las presentaciones clínicas fueron recurrencias de eventos previos. 25.2% no tuvieron factores desencadenantes clásicos al diagnóstico. Las etiologías de los restantes fueron: postoperatorios generales 6.3%, ortopédicos 11.2%, trauma 3.5%, yesos 2.6%, neoplasias 26.8%, patologías clínicas 19.3% y obstétricas 3.3%. Se investigó trombofilia en 34.5%. Entre ellas se detectaron: Antifosfolípidos 29.1%, Hiperhomocisteinemia 24.3%, FV Leiden 9.5%, F II 20210 4.7%, Combinados: 14.2%. La recurrencia durante el seguimiento fue de 12.6%. Hemorragia > en 6.8%. La mediana del tiempo de tratamiento fue de 6 meses. El análisis de los distintos subgrupos de pacientes permitirá mejorar pautas diagnósticas y terapéuticas en los próximos años.

TROMBOEMBOLISMO VENOSO Y CANCER **O 16**

Korin J, Barazzutti L, Tartas N, Ferro H, Falcón J, Díaz Colodrero G, Kordich L, Aman F, Roca E, Sánchez Avalos JC.
Clinica y Maternidad Suizo-Argentina. Consultorios de Estudios Hematológicos. Buenos Aires.

La asociación de tromboembolismo venoso (TEV) y cáncer es bien conocida. En nuestro análisis retrospectivo de 429 pacientes efectuado sobre la población con TEV asistida de 1996 a la fecha, se halló relación con enfermedad neoplásica en 128 (29.8%). La etiología maligna fue la más frecuente en esta serie. Las neoplasias más frecuentes fueron: hematológicas (17%), próstata (15%), colon (10%), pulmón (9%), primarios de SNC (8%), mama (6%), páncreas (6%) útero-ováricas (5%), renal (5%), vesical (2%), otros (16%). De las 128 patologías malignas, 116 eran conocidas al diagnóstico de TEV. Doce neoplasias se diagnosticaron durante la evolución de los pacientes, generalmente en el primer año del TEV. No hubo ninguna localización predominante para estos cánceres ocultos al diagnóstico. De los 116 pacientes con TEV secundario a neoplasia, 34 tenían estadio tumoral avanzado cuando padecieron la complicación tromboembólica. Concausas de TEV en estos pacientes fueron: cirugías: 21, quimioterapia: 7, hormonoterapia: 5, talidomida: 2. La recurrencia bajo dicumarínicos se observó en 21/128 (16.4%). 13/21 recurrencias (62%) ocurrieron con anticoagulación suspendida. El resto, en rango terapéutico. La conducta más frecuente en esos casos fue cambiar el dicumarínico por heparina de bajo PM. Se produjo complicación hemorrágica > en 12/128 individuos (9.4%). El sangrado fue en sitio tumoral en 4/12 (33.3%). Dada la frecuente asociación de neoplasia y TEV y las dificultades que suele plantear el tratamiento con las drogas actuales es de esperar que las futuras opciones terapéuticas mejoren el estrecho perfil de riesgo-beneficio actual.

TROMBOEMBOLISMO VENOSO (TEV) Y ESTADOS TROMBOFILICOS **O 17**

Korin J, Barazzutti L, Tartas N, Ferro H, Falcón J, Díaz Colodrero G, Porterie P, Kordich L, Sánchez Avalos JC.
Clinica y Maternidad Suizo-Argentina. Consultorios de Estudios Hematológicos. Buenos Aires. Facultad de Ciencias Exactas (UBA)

Entre las causas de TEV, los estados trombofílicos son especialmente importantes en los jóvenes, con historia trombótica familiar y tendencia recurrente. Sin embargo, estas alteraciones protrombóticas pueden también hallarse en individuos sanos de edad avanzada o en pacientes con factores desencadenantes clásicos (cirugía, trauma). Los costos del diagnóstico y las controversias sobre las reales ventajas de su detección, especialmente para prolongar la profilaxis secundaria, impiden el estudio de todos los pacientes. En el análisis retrospectivo de 429 pacientes efectuado sobre la población con TEV asistida de 1996 a la fecha, se estudiaron estados trombofílicos en 148 y la detección fue positiva en 97. Estos fueron: Anticuerpos antifosfolípidos (AAFL) 29.1%, Hiperhomocisteinemia (HHC) 24.3%, Combinados 14.2%, Factor V Leiden (FVL) 9.5%, Protrombina 20210 4.7%, Proteína S 4.7%, Proteína C 2.7%, Resistencia a la Proteína C no Leiden 4.1%, AT 0.6%. Se detectó un solo paciente homocigota para FVL con primer episodio de TEV a los 68 años. Sobre 14 pacientes con FVL sólo 3 tuvieron TEP (1 heterocigota, 1 homocigota y 1 combinado con HHC). La combinación más frecuente fue AAFL y HHC (6.1%). La de mayor número de factores fue AAFL+ FVL+ Protrombina 20210 + PAI-1 elevado. Las causas que más frecuentemente motivaron no solicitar el estudio de trombofilia fueron edad \geq 65 (67%) y diagnóstico de neoplasia (35%). Son necesarios más estudios para valorar la mayor utilidad en la evaluación de trombofilias.

TRATAMIENTO AMBULATORIO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP). EXPERIENCIA DE 6 AÑOS **O 18**

Korin J, Barazzutti L, Tartas N, Ferro H, Falcón J, Díaz Colodrero G, Adaro F, Kordich L, Sánchez Avalos JC.
Clinica y Maternidad Suizo-Argentina. Clínica del Sol. Consultorios de Estudios Hematológicos. Buenos Aires.

El tratamiento ambulatorio del tromboembolismo venoso constituye un interesante avance de los últimos años. Permite reducir los costos, asignar más eficientemente los recursos y mejorar la calidad de vida del paciente sin incrementar los riesgos de las eventuales complicaciones. Para esto es necesario un equipo multidisciplinario activo en forma constante además de una correcta selección de pacientes. Hemos tratado en forma ambulatoria durante el período agudo de enfermedad desde 1997 a la fecha, 137 pacientes con TVP en los que se excluyó en forma fehaciente la concomitancia de TEP (Clínico o silente). Estos constituyen el 37% de los pacientes tratados durante ese lapso. La edad media fue 65 años, relación F:M 1.2, TVP proximales 98 y distales 39. Etiologías: Idiopáticos 26%, patologías clínicas 25%, neoplasias 23%, postquirúrgicos 22%. Se estudiaron 67 pacientes para detección de estados trombofílicos (49%). Con una mediana de seguimiento de 7 meses se registraron 20 recurrencias (14.6%) y 10 hemorragias mayores (7.3%). Ninguno de estos eventos ocurrió durante el período de 7 días con heparina de bajo PM. Sólo dos pacientes (1.4%) debieron ser internados durante ese período: 1) uno con glioma reseccionado parcialmente y hemorragia intratumoral espontánea, para colocación de filtro y 2) una con adenopatías compresivas sobre vena iliaca para biopsia. La progresiva expansión de esta modalidad terapéutica a otros grupos de pacientes con TEV permitirá extender los beneficios logrados en estos pacientes con TVP.

TROMBOEMBOLISMO VENOSO (TEV) EN PEDIATRÍA: PRIMER REGISTRO EN ARGENTINA.

O 19

Bonduel M, Hepner M, Sciuccati G, Feliú Torres A, Pieroni G, Frontróth JP, Serviddio RM. Servicio de Hematología/Oncología. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. JP Garrahan", Buenos Aires.

En mayo 1992 se inició un registro prospectivo de TEV en Pediatría. En el período de 10.5 años ingresaron 212 pacientes (ptes); 140M/72F, mediana de edad 1.8 años, rango 0.1-18.2. Se excluyeron neonatos, ptes con trombosis de: vena renal, vena porta y venas del SNC. La confirmación radiológica se realizó con eco-doppler en 71 ptes y eco/ flebografía en 141 ptes. Se confirmó tromboembolismo pulmonar en 10 ptes. Se identificaron uno o más factores de riesgo en 210 ptes (99%), 164 de ellos tenían catéteres venosos. Se detectaron antecedentes familiares de trombosis en 22 ptes (10.4%). El estudio de trombofilia realizado en 173 ptes identificó desórdenes hereditarios y adquiridos en 52 ptes (30%). Se utilizó heparina no fraccionada en 46 ptes y heparina fraccionada en 166 ptes, 4 de ellos tuvieron sangrado severo. 183 ptes recibieron acenocumarol; el RIN y la duración de la terapia dependieron de los factores de riesgo. Ningún pte tuvo sangrado severo o recurrencia de la trombosis durante la terapia anticoagulante. En 2 ptes se indicó T-PA y en 4 ptes filtros en vena cava inferior. Ocho ptes (3.4%) tuvieron recurrencia de la trombosis fuera del tratamiento anticoagulante y 37 pts (18%) síndrome post-trombótico. Tres ptes (1.4%) fallecieron por complicaciones atribuibles a la trombosis. Conclusión: se observó un incremento progresivo de ptes con TEV asistidos en servicios de alta complejidad. Se identificaron desórdenes protrombóticos en ptes con factores de riesgo diversos. Se deberá definir la terapia antitrombótica más adecuada para reducir la morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes.

DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN PACIENTES ANTICOAGULADOS CON DICUMARINICOS.

O 20

Drs. Real J; De Stefano G; de la Vega M; Messina D; Guidobono R; Maneyro A; Ouviaña S; Sasot M; Quiroga L; Palmer L; Servicio de Hematología Hospital Churrucá- Servicio de Reumatología Hospital Argerich.

Antecedentes: los dicumarínicos, son drogas que interfieren en el metabolismo de la vit. K. Esta inhibición de la vit. K también ocurre en el tejido óseo, afectando a la osteocalcina, proteína que participa en la mineralización ósea. La utilización de anticoagulantes orales ha planteado la posibilidad de que produzcan osteoporosis en los pacientes que los reciben, siendo los datos discordantes en distintos estudios publicados al respecto. **Objetivo:** determinar la densidad mineral ósea en pacientes anticoagulados con ACO y compararlo con una población sana. **Materiales y método:** Se incluyeron 62 varones en forma prospectiva, 34 recibían ACO por tres años o más en forma ininterrumpida y 28 que nunca recibieron ACO. Fueron excluidos todos aquellos que tomaran esteroideos, diuréticos, anticonvulsivantes, hormonas y drogas que puedan alterar el metabolismo óseo. La evaluación de la densidad mineral ósea se realizó por densitometría de cuello de fémur y columna lumbar. **Resultados:** edad media de los pacientes tomadores de ACO 60,94 años, (30-70), edad media de la población no tomadora de ACO 58,92 años (42-69). DMO (densidad mineral ósea) de cuello fémur de pacientes anticoagulados 0,837 g/cm², Ts - 0.652; DMO población sana 0,828 g/cm², Ts - 0.75. (p:0,72/0,62). DMO de columna de pacientes anticoagulados 0,975 g/cm², Ts - 0.55; DMO población sana 1,015 g/cm², Ts - 0.66. (p:0,42/0,66). **Conclusiones:** 1) la densidad mineral ósea no se encuentra disminuida en pacientes tomadores de dicumarínicos. 2) La utilización de ACO a largo plazo no produciría osteoporosis en la población estudiada.

LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA (LPA) y ACIDO-ALL-TRANS-RETINOICO (ATRA) - 10 AÑOS DE EXPERIENCIA -

O 21

Rey I.; Llesma Goñalons M.; Paz A.; Rivas M.; Davico S.; De Paula S.; Espina S.

División Hematología. Hospital J. M. Ramos Mejía

El ATRA, ha cambiado el curso natural de esta enfermedad, disminuyendo las muertes tempranas por la característica coagulopatía; aumentando las remisiones completas (RC) y fundamentalmente prolongando la sobrevida.

Presentamos, la evolución de 29 pacientes (P) con LPA primaria tratados con ATRA en la Inducción, entre Dic/92 a Dic/02. Edad media: 31,3 años (17 - 62), sexo F:11 M:18. Confirmación por Rt-PCR en 28P. Presentaron Púrpura: 86,2%; Visceromegalias: 27,5%. Anemia: 96,5%. Recuento leucocitario medio: 11.000/mm³ (4P > 10.000 y 3P > 50.000/mm³). Coagulograma alterado: 12P. Evaluables para seguimiento 28P (1 muerte temprana). Inducción solo c/ATRA: 16/28 y c/Antraciclina: 12/28. Desarrollaron sme. de activación leucocitaria (o SAR): 5/28 (17,8%). Completaron tratamiento de consolidación 23P; 14/23 c/ARA-c + Antraciclina (1 óbito) y 9/23 solo Antraciclina (1 óbito).

Resultados: No hubo leucemia resistente. Alcanzaron RC: 25P (89%). Murieron: 3 en inducción y 2 en consolidación. Recayeron 8P: 40% (4P Rec. hematológica y 4P molecular). De estos, 2P murieron y 6P reinducidos (2 en otras instituciones). Recibieron autotrasplante 2P. Seguimiento 120 a 10 meses. Están vivos 19P; se perdió el seguimiento de 2P; Tuvieron hijos luego del tratamiento: 4P. **CONCLUSIÓN:** La introducción del ATRA, junto a mejor hemoterapia, provocó un impacto altamente favorable comparado con los datos históricos de nuestra institución: 5/84 a 1/88; RC: 18% vs. actual: 86%. Los resultados son comparables a los internacionales. Un seguimiento prolongado y la creación de grupos cooperativos, permitirían analizar si el ATRA en diferentes combinaciones disminuye el riesgo de recaída y el rol del ARA-c en el tratamiento.

ANÁLISIS DE PÉRDIDA DE HETEROCIGOSIDAD (LOH) CON SONDAS LOCUS ESPECÍFICO (LSI) 5q11 Y 7q31 EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

O 22

Acevedo S., Fundia A., Larripa I.

Depto de Genética. IHema, Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires.

La identificación de anomalías cromosómicas específicas en LMA es fundamental para la estratificación de los pacientes en los protocolos de tratamiento adecuados. Una proporción significativa de casos presentan cariotipos normales al diagnóstico, lo cual no descarta la presencia de alteraciones submicroscópicas. El objetivo del trabajo fue evaluar la LOH en aquellos casos que presentaban cariotipos normales o deleciones de los cromosomas 5 y/o 7 detectada por bandeado G, a fin de investigar puntos críticos del genoma implicados en LMA. Se estudiaron 10 pacientes: 4 con cariotipo normal y 6 con del(5q) o del(7q). Se efectuaron cultivos cortos de médula ósea (24-48hs) en medio de cultivo suplementado con suero fetal bovino, sin agregado de mitógenos. Se realizó bandeado G e hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) para los locus: 5q31 (LSI EGR/D5S721:D5S23) y 7q31 (LSI D7S522/CEP7). El análisis por FISH mostró que el 25% de los casos con cariotipo normal presentaba un 3,2% de deleción del locus 5q31 y un 10,3% para 7q31 (cut off de ambas sondas: 0,8). Todos los casos con cariotipos anormales presentaron LOH en ambos locus (5q31 y 7q31) en diferente proporción. En estos casos la investigación de la LOH por FISH confirmó no solo la deleción observada por citogenética sino que demostró además la ausencia del otro locus investigado, no detectado por bandeado G. El estudio de LOH mostró, la existencia de una asociación entre deleciones en 5q y 7q, sugiriendo una posible cooperación entre reordenamientos cromosómicos recurrentes y desbalances genómicos en estas regiones cromosómicas. Estos hallazgos refuerzan la teoría de la suma de múltiples eventos necesaria para la patogénesis de las neoplasias mieloides.

VEINTE AÑOS DE EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) DEL ADULTO

O 23

Fernandez I., Prates V., Gelemur M., Llesma M., Giunta M., Lastiri F., Milone G. y miembros del GATLA.
Buenos Aires, Argentina

A partir de 1984, el GATLA, desarrolló 5 protocolos sucesivos para el tratamiento (tto), de pacientes (pts) adultos con LMA: LMA'84; '85; '86 y '98, incluyendo como inducción el esquema standard 3/7, el LMA '84 y '85 utilizó daunorrubicina (DNN) 45 mg/m² /d IV x 3d, y citarabina (CA) 100mg/m²/d IC x 7 d, el LMA '86 randomizó DNN vs mitoxantrona (MTT) 12mg/m²/d x 3d, a partir del protocolo LMA '90 se incluye MTT (en base a los resultados del protocolo anterior) como antraciclina por los resultados del '86, la CA se aumentó a 200 mg/d en el LMA'98. En consolidación se usó 2/5 para el LMA '84, '86 y '85 este último lo comparó con mantenimiento, en LMA '90 y '98 se incorporaron altas dosis de CA, (HDCA) 2g/m² c12 hs x 3 d x 2 ciclos con o sin auto o allo trasplante. Ingresaron en cada protocolo respectivamente 27/31/55/136/116 pts, total 365, sexo F/M:187/178, mediana (m) edad: 36/39/49/42/44 respectivamente

Resultados: remisión completa (RC) 37/58/60/73/74% (p=.001) muertes en inducción (MI) 56/29/24/18/20% (p=.001). A los 3 años la sobrevida libre de eventos (SLE) fue -/9/24/22% mediana de 1/3/5/7/7 meses, (p=.004) y sobrevida global (SV) fue 0/4/15/26/31%, con una mediana de 1/8/9/9/10 meses (p=.004) los eventos mas frecuentes en RC fueron la recaída medular, 45% seguido por muerte en RC 19%.

Conclusión: Se observó mejoría significativa en RC, SL, SV y disminución de la MI, atribuibles al tratamiento de soporte, a la inducción con 3/7 y a la intensificación de la consolidación con altas dosis de quimioterapia.

CAMBIOS EN EL VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO EN PACIENTES CON TROMBOCITEMIA ESENCIAL ANTES Y DURANTE EL TRATAMIENTO

O 24

Glembotsky AC, Goette NP, Marta RF, Molinas FC.
Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, UBA.

Además del aumento de plaquetas en la trombocitemia esencial (TE), otras alteraciones cualitativas como disminución del volumen plaquetario medio (VPM) se han descrito en estos pacientes. En el presente trabajo se analizó el VPM y ancho de distribución plaquetaria (PDW) en un grupo de pacientes con TE sin tratamiento, en tratamiento con anagrelide (ANA) y con hidroxiurea (OHu), comparando los valores entre los grupos y con el recuento plaquetario (RP). Se estudiaron 30 pacientes con diagnóstico de TE de acuerdo a los criterios del PVSG; 13 no tratados, 13 en tratamiento con ANA y 4 con OHu. Se extrajo sangre con EDTA y se obtuvieron los parámetros hematológicos en un equipo COULTER AcT diff. Para comparar una variable en distintos grupos se usó el test no paramétrico de Mann Whitney-Willcoxon y para correlacionar dos variables se usó el test de Spearman. Los pacientes con TE sin tratamiento mostraron tendencia a la disminución del VPM 7.0 fL (5.7-8.7) (mediana y rango) que no alcanzó significación estadística (p=0.058); grupo control, 7.55 fL (5.6-9.7) n=28. Esta disminución se revirtió durante el tratamiento con ANA, 7.8 fL (6.5-8.5). En el caso de los pacientes con OHu, la disminución en el VPM se acentuó (5.7 fL, 5.2-6.4) siendo estadísticamente menor que la del grupo normal (p=0.004) y aún que la de los pacientes sin tratamiento (p=0.02). El PDW tanto en pacientes con y sin tratamiento fue significativamente mayor que en normales (p<0.00001). No se halló correlación entre el RP y el VPM en estos pacientes. En conclusión, la tendencia a valores de VPM menores en los pacientes con TE se revierte por ingesta de ANA, en cambio, la OHu produce disminución del VPM. Es necesario ampliar el número de casos para confirmar este último hallazgo

LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA DEL ADULTO (LMAA). COMPARACIÓN DE DOS ESQUEMAS DE INDUCCIÓN.

O 25

Prates M.V., Gelemur M., Fernández I., Negri Aranguren P., Llesma M., Pavlovsky S., Cerutti I., Bär D., Heller V., Rubin M., Lastiri F., Milone G. y miembros del GATLA.
GATLA, Argentina.

A partir de enero 1990 el GATLA desarrolló dos esquemas terapéuticos sucesivos para LMAA (LMA'90 y LMA'98). En ambos casos el protocolo de Inducción consistió en un esquema 3/7: Mitoxantrone(MTN)12mg/m²/d días 1-3 y Citarabina(C)100mg/m²/día IC, días 1-7, para LMA'90 vs (C)200mg/m²/día IC, días 1-7 para LMA'98, con el objetivo de evaluar si existían diferencias en la obtención de Remisión Completa (RC) y su posible impacto en la sobrevida libre de eventos (SLE) comparando ambas dosis de C. El tratamiento de Intensificación(I) fue en ambos casos 2g/m²/c-12hs x 6 dosis(días 1-3) y MTN 12mg/m²/d (días 4 y 5) x 1 ciclo; si se obtiene la RC, pts = de 45 años con donante histocompatible y mal pronóstico pueden optar por allotrasplante o al igual que los > de 45 años o sin factores de mal pronóstico: Trasplante Autólogo de Médula Osea (TAMO) o 2º I.

Ingresaron un total de 252 pts (LMA'90 136/ LMA'98 116), mediana de edad: 42.6 / 43.6 años, F 75/56, M 61/60, GB: 17.0 / 17.7 x10⁹/l, Hb: 8.5 / 8.4 g/dl, Pla.:50.0 / 49.0 x10⁹/l. Obtuvieron RC 99/86 pts (73/74 %), RP :1/2, rta nula: 12/5, Muerte en inducción: 24/23 (p=NS).

Tratamiento post Inducción: Sin I: 48/46, I X1: 25/15; I x2: 22/32 pts, Ix1+TAMO: 28/16 pts, Ix2+ TAMO: 13/3, otro 0/4. A 3 años, la SLE fue de 24/22% y la sobrevida global fue 26/31% ambas no significativas. El evento más frecuente en RC fue recaída Medular 35/28.

Conclusión: al igual que la bibliografía internacional el tratamiento de Inducción con C100 vs 200mg/m²/día no mostró diferencias estadísticamente significativas en la probabilidad de obtención de RC ni en la SLE.

ABERRACIONES FENOTÍPICAS EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA-B (LLA) ASOCIADAS AL REARREGLO BCR/ABL.

O 26

Rodríguez C, Sastre D, Fernández E, Heller V.
Servicio de Oncohematología, Hospital Nacional de Clínicas. UNC.
Córdoba.

La mayoría de las LLA- precursores B presentan alteraciones en el patrón inmunofenotípico que no son detectadas en precursores B normales, las cuales podrían asociarse a anomalías genéticas específicas. Entre ellas, la identificación de la t (9,22) (BCR/ABL) es relevante para la estadificación pronóstica, terapéutica y para el monitoreo de la enfermedad. **Objetivo:** estudiar la asociación entre el patrón inmunofenotípico en LLA-B y el rearreglo BCR/ABL. **Materiales y Métodos:** La inmunotipificación de 33 pacientes con LLA-B (edades:1-47años) se realizó por citometría de flujo, mediante triple marcación, realizando el Gate en los blastos CD19+. La expresión de los antígenos linfoides tanto como mieloides asociados se evaluó como intensidad de fluorescencia media (MFI) expresada en escala logarítmica. La detección de los transcritos BCR/ABL se realizó por RT-PCR-Multiplex y Nested-PCR específica. **Resultados y Conclusiones:** de los 33 casos analizados, 25 fueron CD10+ (fenotipo común), 6 proB (CD10-), 1 pre-B (cad.u+) y 1 LA Bifenotípica. En 3/25 casos(12%)CD10+ se observó el rearreglo BCR/ABL, de los cuales 2 presentaron el rearreglo b2a2(P210) y 1 e1a2 (P190). Cuando se compararon los casos BCR/ABL (+) con los BCR/ABL (-) dentro de las LLA-CD10+(fenotipo común)se observó: un aumento en la expresión de CD34 junto a una menor expresión de CD38 y CD19, sin ser estadísticamente significativa. La expresión de CD10 fue similar en ambos grupos. Los 3 casos BCR/ABL(+) presentaron expresión parcial y de baja intensidad de CD33 y fueron negativos para CD13. El resto de los antígenos estudiados no presentaron diferencias. En el presente trabajo presentamos un patrón inmunofenotípico, el cual podría estar asociado a LLA-B (BCR/ABL+)

LEUCEMIA BIFENOTÍPICA AGUDA (LBF): EXPERIENCIA Y SEGUIMIENTO DEL GATLA

O 27

Scolnik MP, Milone G, Negri Aranguren P, Palacios MF, Gelemur M, Morales MC, Rodríguez A, Lluésma Goñalonz M y GATLA.

Presentamos la experiencia del GATLA, en el cual las LBF reportadas representaron el 3.4% del total de las LA (29 LBF, 115 LMA y 713 LLA). FAB: LLA (20/29) y LMA (9/29). Inmunofenotipo: linfocitoide-B/mieloide (20/29), linfocitoide-T/mieloide (7/29), linfocitoide-B/linfocitoide-T (1/29) y triple linaje (1/29). La RC se logró en el 76%, 14% logró RP y 10% de los pacientes fallecieron durante la inducción. La probabilidad de sobrevida global (SG) a 2 años resultó del 43% y la sobrevida libre de eventos (SLE) de un 40%. Los pacientes pediátricos presentaron una probabilidad de SG del 52%, comparado a los pacientes adultos del 27% ($p=0.01$). Comparando LBF con LMA y LLA, la probabilidad de SLE resultó de (40%, 34% y 67% respectivamente, LBF vs LLA $p=0.001$ and LBF vs LMA NS) y la SG a 2 años resultó de (43%, 41% y 73% respectivamente, LBF vs LLA $p=0.001$ y LBF vs LMA NS). Concluimos que las LBF tienen un pronóstico adverso en comparación con las LLA y un pronóstico similar comparado con las LMA. El grupo pediátrico y la presentación al diagnóstico como LLA presentaron un mejor pronóstico. Nuestros resultados permitirán seleccionar a los pacientes con LBF de acuerdo al riesgo, seleccionando una estrategia terapéutica acorde a la evolución clínica de cada grupo.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN EN LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA (LMA) DE ACUERDO AL RIESGO CITOGENÉTICO.

O 28

García Einschlag C, Napal J, Prates MV, Bordone J, Castuma M, Milone J

ITMO. Instituto de Trasplante de Médula Ósea. La Plata

Introducción: El estudio citogenético realizado al diagnóstico en los pacientes con LMA es reconocido como el factor pronóstico más valioso. La respuesta al tratamiento de quimioterapia (QTM) de inducción se correlaciona con los resultados obtenidos en el estudio del cariotipo inicial.

Objetivo: Evaluar la remisión completa (RC) luego de QTM de inducción de los pacientes con LMA asistidos en nuestro instituto según el estudio citogenético inicial.

Material y métodos: Desde Junio de 93 hasta Junio de 2003, 115 pacientes con diagnóstico de LMA fueron atendidos en nuestro Instituto. En 74 pac (64%) se obtuvieron datos del estudio citogenético al diag, de los cuales solo fueron evaluables 65 pac. Según el cariotipo presentado, se los estratificó en 3 grupos. Buen pronóstico (BP)-12pac: (inv (16), t(16;16), t(15;17), t(8;21)), Pronóstico intermedio (PI)-42pac: (+8,-y,+6,del 12p, cariotipo normal) y mal pronóstico (MP)-11pac: (-5/del 5 (5q),-7/del 7 (7q), inv (3q), abn 11q, 20q, 21q,del(9q),t (6;9), t(9;22),abn17p o cariotipo complejo). Todos recibieron tratamiento QTM de inducción según protocolo GATLA.

Resultados: En el grupo BP: 12pac. 84% (10pac.) obtienen RC y 16% (2pac.) óbito en inducción; PI: 42pac. 74% (31pac.) RC, 21% (9 pac.) refractarios a la inducción y 5% (2 pac.) muertos en inducción; MP: 11pac. 36% (4pac) RC, 27% (3 pac.) refractarios, 27% (3 pac.) muertos en inducción y otros 10% (1 pac.).

Conclusiones: Se observa una importante correlación entre los hallazgos del estudio citogenético al diagnóstico y la respuesta al tratamiento de inducción, similar a los resultados internacionales.

CARIOTIPOS CERCANOS A POLIPLOIDÍAS (3n, 4n y 5n) EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA (LLA) PEDIÁTRICA.

O 29

Gallego M, Bernasconi A, Felice M, Scheifer D, Barreiro C. Laboratorio de Citogenética-Servicio de Genética - Servicio de Inmunología - Servicio de Hemato-Oncología - Hospital de Pediatría "J.P. Garrahan", Buenos Aires.

Un 25% de las LLA son hiperdiploides (>50) y 1% son hipodiploides (<46) y se las asocia con buen y mal pronóstico respectivamente. Se desconoce el significado de cariotipos cercanos a triploidías (3n), tetraploidías (4n) y pentaploidías (5n). En algunas series se ha comunicado una frecuencia de 1% y se los ha relacionado con evolución desfavorable. Evaluamos el valor pronóstico de cariotipos cercanos a 3n, 4n y 5n en pacientes pediátricos con LLA. Desde 1989 hasta la fecha sobre 718 pacientes con LLA evaluables citogenéticamente, 7 presentaron cariotipos cercanos a poliploidías (1%). En todos los casos se correlacionaron con los índices de ADN (IDNA). La mediana de edad fue de 7 años (rango:3-15), rto. blancos: mediana $5.5 \times 10^9/L$ (rango 4.5-57.9 $\times 10^9/L$). El inmunofenotipo fue precursor B. El número modal de cromosomas estuvo entre 68 y 115 (IDNA:1,41 a 2,07). En dos pacientes los clones cercanos 4n y 5n coexistieron con líneas hipo (35) e hiperdiploides (57 y 65).

Se discutirá este hallazgo. Todos los pacientes fueron tratados según el protocolo 1-LLA96, BFM/HPG. Tuvieron buena respuesta a la prednisona y alcanzaron la remisión completa(RC) luego de la fase de inducción. Sólo un paciente presentó recaída a los 32 meses. Los restantes continúan en RC con una media de sobrevida de 46,5 meses. Si bien esta es una serie pequeña la evolución de estos pacientes fue favorable. La poliploidía debe ser correlacionada con los otros factores pronósticos

EVALUACION DE LOS RESULTADOS DE DOS PROTOCOLOS TIPO BFM EN NIÑOS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) Y SINDROME DE DOWN (SD).

O 30

Aversa L, Freigeiro D, Felice M, Picón A, Alfaro E, Drelichman G, Gutiérrez M.

Hosp. Niños "R. Gutiérrez", "P Garrahan" y Htal. "A. Posadas". Buenos Aires.

Introducción: Los niños con SD tienen un mayor riesgo de padecer LMA (OR=76.80) comparados con niños sin SD. Las características biológicas en estos pac. son diferentes a las de los pac. sin SD: menor edad al diagnóstico (<3años), mayor incidencia de S. Mieloproliferativo Transitorio y Mielodisplasia (SMD) previos al diag. de LMA, mayor frecuencia de subtipo FAB M7, mayor SLE y mayor tasa de muertes en inducción (MI). Con tratamientos de sosten intensivos han disminuído las MI y se ha incrementado la SLE en este grupo de pac. **Objetivos:** Evaluar 2 protocolos sucesivos tipo BFM (LMA-95 y 99) en pac. con SD. **Material y Método:** Entre 1995-2003, ingresaron 189 pac. con LMA menores de 15 años, 15 de ellos con SD (8.6%). Edad x al diagnóstico: 17.7m (r: 1-44m), 9 fem., SMD 7, x leucocitos $28.3/mm^3$ (r: 3.2-115.3), x Plaq. $10.4/mm^3$ (r: 4.0-15.4), FAB M7: 10 (66.6%), citog.:7 (100% cr.21, +8, 1pac., -22: 1 pac.). Anomalías asociadas al cr. 21: 5/7. **Resultados:** Tasa de RC: 86.6% (13/15), MI: 13.3% (2/15) por sepsis. De los 13 pac. que lograron RC, se registro 1 evento: muerte en RC (sepsis). Nadir GB:100 mm^3 , plaq.: 1000/ mm^3 . Con una media de seguimiento de 51.3 (7-96) m, la pSLE es de 72.7% y la pLE de 74.8%. **Conclusiones:** 1) Los pac. con SD deben ser tratados con protocolos intensivos ya que logran altas tasa de RC (86.6%) y SLE (72.7%) debido a la mayor sensibilidad a los drogas utilizadas en la quimioterapia en este grupo de pac. 2) Es elevada la mortalidad secundaria a infecciones (sepsis) con respecto a los pac. sin SD (13.3% vs 4.1%). Se requiere una agresiva terapia de soporte en especial durante la fase de Inducción. 3) Existe una alta frecuencia de subtipo FAB M7 (66.6%). 4) Se observa una incidencia elevada de alteraciones cromosómicas asociadas al cromosoma 21.

TRATAMIENTO EN LMA PEDIÁTRICA. RESULTADOS DE UN ESTUDIO MULTI-INSTITUCIONAL (4-LMA 99)

○ 31

M Felice, E Alfaro, D Freigeiro, L Aversa, A Picón, M Gallego, A Bernasconi, M Scopinaro y F Sackmann-Muriel. *Servicios de Hemato/Oncología Hospital Garrahan, Hematología Hospital Gutiérrez y Hematología Hospital Posadas. Buenos Aires.*

Desde Abr'99 hasta Abr'03, 97 pts <15 años (M:54/F:43) fueron evaluables en un estudio multi-institucional para el tratamiento (Tto) de LMA. La edad media fue de 7,6 a (<1a: 14 pts). Todos los pts recibían igual Tto (excepto las LMA M3, que reciben el protocolo AIDA): Inducción (AIE), 2ª Inducción (HAM), Consolidación (6 sem), Intensificación y Mantenimiento hasta los 18 m. Los pts que tenían un donante recibían TMO en 1ª Remisión Completa (RC), excepto los portadores de LMA M3, LMA con t(8;21) y LMA con inv (16) (RE). El Rto medio de WBC: 49.000 (r:0.800-375.000)/mm³ y los subtipos FAB más frecuentes fueron: M3: 20 pts (21%), M2: 25 pts (26%) y M5: 26 pts (27%). Los pts considerados de RE fueron 41 (42%) y 56 (58%) de RA. La Rta al Tto fue: RC: 83 pts (85,6%), muertes en Inducción: 10 pts (10,3%) y sin Rta al Tto: 4 pts (4,1%). De los 83 pts que alcanzaron la RC, 23 presentaron eventos: 16 recaídas y 7 muertes en RC. Nueve pts recibieron TMO: 1 falleció en RC y 8 permanecen en RC. Con una media de seguimiento de 25 (2-50) m, la pSLE (EE) para todos los pts es de 54(6)%. Para el RE: 74 (9)% y para el RA: 38 (8)% (p=0,001). Por otro lado la pLE (EE) fue para todos los pts: 62 (7)%, RE: 80 (9)% y RA: 46 (10)% (p=0,002). Concluimos: 1) La incidencia de M3 persiste alta, pero la de LMA M5 ha aumentado asociado a una gran cantidad de infantes, 2) La tasa de muertes en Inducción ha disminuido respecto al LMA95, a pesar de la introducción del HAM, 3) Los resultados son superiores al LMA 95, especialmente para el RE y 4) El TMO persiste como una opción de Tto para un bajo porcentaje de pacientes.

VEINTE AÑOS DE EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA PEDIATRICA (LMA)

○ 32

Armendáriz H., Fernández Barbieri MA, Freigeiro D, Felice MS, Lastiri F, Rosso A, Kohan R, Dibar E y miembros del GATLA.

En 1983 el GATLA comienza con estrategias similares al grupo BFM en LMA pediátrica con el objetivo de mejorar los resultados obtenidos hasta entonces: remisión completa (RC) 50%, sobrevida libre de eventos (SLE) a 60 meses 3%.

Pacientes y métodos: De 03/83 a 03/97 ingresan 368 pacientes (ptes) en 2 protocolos consecutivos. Se evalúan 334 ptes menores de 15 años:155 en el primero y 179 en el segundo. Se excluyen LMA secundarias, síndromes mielodisplásicos y ptes con sínd. de Down o mielosarcoma.

LMA-GATLA-83 inducción con vincristina, adriamicina, citarabina, prednisolona y 6-mercaptopurina. **Consolidación:** ciclofosfamida, citarabina y 6 mercaptopurina. Mantenimiento con 6-mercaptopurina diaria y pulsos mensuales de citarabina y adriamicina cada 8 semanas. Profilaxis del sistema nervioso central (SNC): quimioterapia intratecal, sin irradiación.

LMA-GATLA-90 inducción con una combinación de idarrubicina, citarabina y etopósido; consolidación similar al anterior, 2 intensificaciones con altas dosis de Ara-C y VP16 y mantenimiento con 6-thioguanina diaria y citarabina mensual. La profilaxis del SNC con quimioterapia intratecal.

Resultados: LMA-GATLA-83 RC 69,7%, no respondedores (NR) 12,9%, muertes en inducción (MEI) 17,4% y recaídas (REC) 53,7%. La probabilidad de sobrevida(SV) y SLE a 5 años: 30% y 26%.

LMA-GATLA-90 RC 69,8%, NR 10,6%, MEI 19,6% y REC 45,6%. La probabilidad de SV y SLE a 5 años: 41% y 31%.

Conclusiones: la introducción de protocolos tipo BFM mejoró significativamente los resultados en LMA pediátrica. Los elevados índices de MEI y recaída fueron los mayores obstáculos para la curación de los pacientes.

SINDROME LINFOPROLIFERATIVO Y AUTOINMUNIDAD: SEIS CASOS

○ 33

Oleastro M*, Perez L*, Braier J**, Danielian S*, Zelazko M*. *Servicios de Inmunología* y Hematología**, Hospital Garrahan, Buenos Aires.*

El Síndrome Linfoproliferativo y Autoinmunidad (ALPS) es el resultado de un defecto en la apoptosis linfocitaria. Hallazgos característicos son esplenomegalia y linfadenopatías crónicas, citopenias hemáticas, acumulación de linfocitos TCRab+CD4-CD8- y fenómenos de autoinmunidad. Defectos en Fas (tipo Ia), Fas ligando (tipo Ib) y Caspasa 10 (tipo II) han sido reconocidos. El tipo III abarca aquellos sin definición molecular. Describimos las características clínicas e inmunohematológicas de 6 casos de familias no relacionadas con ALPS. **Material y métodos:** inmunomarcación con anticuerpos monoclonales anti TCRab, CD4, CD8 y CD3 por citometría de flujo; expresión de Fas (anti CD95) y apoptosis inducida (% núcleos hipodiploides) en células mononucleares estimuladas con PHA e IL 2 por citometría de flujo; biología molecular por SSCP y secuenciación del gen *TNFRSF6* y exón 4 del gen Fas Ligando. **Resultados:** Se observó esplenomegalia y linfadenopatías persistentes en 6/6, citopenias hemáticas autoinmunes en 6/6, hiperгамaglobulinemia en 5/6, linfocitosis en 2/6, más de un autoanticuerpos en 6/6 y mielofibrosis en 2/6.

Pacientes	1	2	3	4	5*	6
TCRαβCD4-CD8- %	5	18	18	4	34	18
CD95	N	N	N	N	AUS	N
Apoptosis	↓	N	N	N	AUS	N
ALPS - Tipo	Ia	Ia?	III	III	Ia	III

↓: disminuido, N: normal, AUS: ausente, * presentación neonatal severa

Conclusiones: La ausencia de Fas genera un cuadro temprano y severo. En todo paciente con esplenomegalia, adenopatías crónicas y citopenias hemáticas de etiología no caracterizada debe valorarse el porcentaje de linfocitos TCRab+CD4-CD8- e investigarse la expresión de CD95 y la apoptosis mediada por dicha molécula.

ESTUDIO DEL FACTOR DE CRECIMIENTO SEMEJANTE A LA INSULINA TIPO 1 (IGF-1) Y SU RECEPTOR (IGF-1R) EN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC).

○ 34

Schillaci R*, Galeano A*, Sapia S*, Spinelli O*, Bezares RF*. *Instituto de Biología y Medicina Experimental, *Sanatorio Mater Dei, Policlínica Bancaria, Buenos Aires, Argentina.*

Introducción: El crecimiento tumoral se ve favorecido por la acción de factores de crecimiento, muchas veces sintetizados de forma autocrina. El IGF-1 tiene un indiscutido papel en el fenotipo transformado de tumores sólidos, sin embargo no se ha determinado su participación ni la del IGF-1R en LLC. **Objetivos:** 1) Estudiar los niveles séricos de IGF-1 (sIGF-1) y evaluar la síntesis de IGF-1 por linfocitos LLC (LL) vs controles y 2) determinar la expresión de IGF-1R en LL y comprobar su posible valor pronóstico.

Materiales y Métodos: Se analizaron 27 pacientes (p) con LLC (Binet A:15, B: 7 p y C:5 p) y 17 controles en los que se determinó por RIA, el sIGF-1 y el producido por los LL a las 48 h de cultivo. El inmunofenotipo, la expresión de IGF-1R y la de CD38 se determinó por citometría de flujo.

Resultados: Los niveles de sIGF-1 en p con LLC fueron significativamente mayores que la población control (265 ± 20 ng/ml vs 170 ± 12 ng/ml P<0.001). Los p Binet A tienen sIGF-1 elevados (P<0.01) y también los estables (P<0.001). Similares resultados se obtuvieron al determinar IGF-1 en los medios condicionados por los LL y linfocitos B controles. La expresión de IGF-1R en LL está disminuida, en los p Binet A y en los estables (P<0.05 y P<0.01 respectivamente). El CD38 fue positivo en 10/27 p y 8 de ellos coexpresaron IGF-1R.

Conclusión: Estos resultados demuestran que los LL expresan IGF-1R y son capaces de sintetizar IGF-1 *in vitro*, lo cual sugiere que este factor podría actuar en forma autocrina. Los niveles elevados de sIGF-1 se observaron en los p Binet A lo cual indicaría su importancia en el comienzo de la enfermedad. La asociación encontrada entre IGF-1R y CD38 podría conferirle valor pronóstico.

EVALUACIÓN DE REARREGLOS GENÓMICOS DEL GEN TP53 EN LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (LLC) **O 35**

Chena C¹, Cerretini R¹, Giménez A³, Copelli S³, Arrossagaray G², Bengio R², Slavutsky I¹.
 Deptos de Genética¹ y Clínica Hematológica², Inst. Inv. Hematológicas, Depto. Patología³, Inst Estudios Oncológicos, Acad Nac Medicina, Buenos Aires.

El gen supresor TP53, ubicado a nivel de 17p13, codifica para una proteína nuclear que actúa como factor de transcripción, activando la expresión de inhibidores del ciclo celular, siendo uno de los rearreglos genómicos descriptos en LLC. De un total de 65 casos de LLC con estudio citogenético, citomolecular y molecular, se detectaron 8 pacientes (12%) con delección hemicigota del gen TP53. El análisis cromosómico permitió observar alteraciones cromosómicas involucrando el brazo corto del cromosoma 17 en 4 pacientes: del(17)(p12), del(17)(p11), dic(17;18)(p11;p11), psu dic(17;2)(p11;p21). EL análisis por FISH mostró pérdida monoalélica de TP53 entre 6,7%-68,9% de las células. En 5 casos se evaluó la presencia de mutaciones puntuales para los exones 4 a 8 de TP53 mediante PCR-SSCP (single strand conformation polymorphisms), no detectándose alteraciones. El análisis de sobrevida (SV) libre de eventos (Kaplan-Meier), mostró diferencias significativas para los casos con delección de TP53 (2 meses) con respecto al resto de los grupos evaluados: delección 13q14, sin anomalías y trisomía 12 (77, 40 y 46 meses, respectivamente) ($p < 0.006$). La media de SV fue de 27 meses para los casos con delección TP53 respecto de 150 meses para los casos sin anomalías genómicas. Asimismo, tres de estos pacientes (37,5%) presentaron evolución a síndrome de Richter. La ausencia de mutaciones en el alelo restante podría deberse a que las mismas se encuentren en exones no evaluados, o bien indicaría que la delección monoalélica podría ser suficiente para producir una enfermedad más agresiva, poniendo de manifiesto la importancia de utilizar la técnica de FISH para la detección de pacientes portadores de este rearreglo.

USO COMBINADO DE RITUXIMAB (R), CICLOFOSFAMIDA Y FLUDARABINA (FCR) O CICLOFOSFAMIDA Y SOLUMEDROL (CSR) EN LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA LLC. **O 36**

Custidiano M, Milone G, Corrado C, Fernandez I, Pavlovsky S, FUNDALEU, Buenos Aires, Argentina

Introducción: La LLC, es la leucemia mas común en mayores de 60 años, es incurable con los tratamientos convencionales. La combinación de R y quimioterapia (QT) en LLC, ha demostrado ser factible y altamente efectiva.

Objetivo: Analizar en pacientes (pts) con LLC, tratados con R y QT, en nuestra institución, la respuesta y toxicidad de esta combinación.

Material y Método: Se trataron 15 pts con LLC entre enero de 2000 y mayo de 2003. Esquema FCR: 12 pts fludarabina 25mg/m²/d IV y ciclofosfamida 250/mg/m²/d IV x 3 días, R: 375mg/m² IV día 1, x 6 ciclos c/28 días. Tres pts con AHA refractaria asociada a LLC recibieron CSR: ciclofosfamida 500 mg/m²/d, solumedrol 500mg/d y R: 375mg/m²/ día 1 c/28 días x 4 ciclos.

Resultados: Completaron tto 13 pts, mediana de edad: 68 años (47-78), Binet B:5 pts y C:8 pts, 1ª línea: 3 pts, 2 esplenectomizados, mediana de GB pre-tto:115.000/mm³, requerimiento transfusional pre-tto: 5 pts. Lograron respuesta completa (NCI) 8/13 pts 61%, y resolvieron la AHA los 3 casos. La sobrevida libre de eventos y global a 20 meses (m) fue 56 y 79% respectivamente con una mediana de seguimiento de 19m (7-27). Recayeron 4 pts, (todos pretratados) y fallecieron 2, uno en progresión y el otro por causa no relacionada a enfermedad. La mediana de tiempo a la recaída fue de 13m. En 70 ciclos de tto hubieron 6 episodios de neutropenia febril y el 54% de los pts tuvieron efectos adversos durante la 1er infusión de R, pero esto no impidió completar el tratamiento previsto.

Conclusión: La combinación FCR y CSR en LLC, resultó en alta tasa de respuesta, aún en pacientes pretratados y con AHA asociada, con aceptable perfil de toxicidad.

RESULTADOS DE UN ESTUDIO COMPASIVO CON ALEMTUZUMAB EN PACIENTES CON LLC REFRACTARIOS A FLUDARABINA. **O 37**

RF Bezares¹, L Celebrin², M Agra², S Rudoy², C Shanley⁴, C D'Antonio¹, F Cavagnaro¹, G Garay⁵, MA Sorrentino⁶
 Hospitales Generales de Agudos T Alvarez¹, Tornu², Santojan³, Hospital Británico⁴, CEMIC⁵, Hospital Nava⁶. Buenos Aires.

Introducción: Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal que reconoce al CD 52 presente en la superficie de Linfocitos B y T, monocitos y tracto genital masculino. Recientemente ha mostrado actividad en el tratamiento de la LLC y la LPL T, siendo aprobado por los organismos regulatorios para el tratamiento de la LLC refractaria a Fludarabina. **Objetivos:** Analizar la eficacia y toxicidad del Alemtuzumab (CAMPATH NR) en pacientes incluidos en un estudio compasivo patrocinado por el Laboratorio Schering Argentina. **Material y Métodos:** Ingresaron al estudio 10 pacientes(p), 6 de los cuales eran varones; la media de edad fue 60.4 años (r 36 -74). Siete p tenían una LLC (Estadio A progresivo 1, B 3, C 3), un p presentaba una LLC/LPL, un p una Leucemia a Linfocitos Grandes Granulares y un p Linfoma del Manto. La media de tratamientos previos fue 3 (r 2-6), la desde diagnóstico hasta el Alemtuzumab 63,7 meses (r 17-112) y la desde el último tratamiento previo hasta el compasivo 7,1 mes (r 3-12). Recibieron el fármaco por vía subcutánea 9/10 p y el restante por vía endovenosa. La dosis inicial se escaló desde 3 mg, pasando por 10 mg y alcanzando la dosis óptima de 30 mg en la primer semana. El protocolo sugería, una vez alcanzada la dosis máxima, mantener 30 mg 3 veces por semana hasta completar 8 semanas. Se aconsejaba pre medicar con Paracetamol, Difenhidramina e Hidrocortisona en las primeras aplicaciones y tratamiento profiláctico con TMS y aciclovir hasta 2 meses de finalizado. **Resultados:** Obtuvieron RC en sangre periférica 9/10 p y en MO 3/5 RC y 2/5 RP. La respuesta en SP en la mayoría de los casos fue dramática y se evidenció luego de la 1er semana. Mostraron RC esplénica 4/7 y RP 2/7. Un paciente progresó intra tratamiento sin evidenciar ningún grado de respuesta. La toxicidad relacionada a la aplicación fue menor en la vía SC y comprendió dolor local y flogosis en el sitio de aplicación. Dos pacientes presentaron hipoplasia medular transitoria. Padecieron infecciones 4/10, 2/4 fueron grado II, 1/4 grado III y 1/4 grado IV. Fallecieron 3/10 p, 1/3 sepsis a E.Coli y 2/3 por progresión de LLC. **Conclusiones:** Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal con marcada actividad en la LLC y otros SLPC; la vía SC resulta eficaz, segura y con menor efecto adverso; presenta un perfil de toxicidad aceptable y ocupará un lugar preponderante en el tratamiento de estas enfermedades.

PREVALENCIA DE PROTEINOGRAMAS CON BANDA MONOCLONAL EN UNA POBLACION CERRADA **O 38**

Arbelbide J, Soroche P, Nucifora E, Fantl D, Viñuales S, Penchasky D, Cardenas P.
 Sección Hematología, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano Bs As.

Objetivo: Conocer la prevalencia de proteinogramas solicitados según la edad y la frecuencia de banda monoclonal (BM) encontrada en una población cerrada. Analizar las patologías asociadas a la presencia de banda monoclonal.

Material y Metodos: Sobre una población 81825 personas se analizó la prevalencia de proteinogramas solicitados desde octubre del 2001 hasta abril del 2003. Se determinó la frecuencia de bandas monoclonales según grupo etario. Se evaluaron las etiologías asociadas a la banda monoclonal.

Resultados: Sobre 5264 personas evaluadas con proteinogramas se encontraron 234 BM. La prevalencia de proteinogramas solicitados fue en aumento con la edad, siendo 1.47% entre 0-9 años hasta 9.25% en mayores 80 años. La frecuencia de bandas monoclonales fue de 0.99 % a partir de los 30-39 años, incrementándose hasta 9.12% (70-79 años) y 9.82 (= 80 años). Fueron evaluados por Hematología 154 pts(65%). Las causas de banda monoclonal fueron: Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMUS) 91 pts (59%), Mieloma Múltiple 28(18%) pts, Sd linfoproliferativos 14 pts(9%), Otras etiologías 21 pts(13.6%). La BM fue IgG 73%, IgA:10% y IgM:12%.

Conclusiones: La población evaluada es representativa de Capital Federal, la frecuencia de banda monoclonales y las patologías asociadas son similares a las reportadas por otros estudios.

TRATAMIENTO COMBINADO PARA MIELOMA MÚLTIPLE (MM) EN PRIMERA LÍNEA CON VAD, ALTAS DOSIS DE CICLOFOSFAMIDA (CFM) Y TRASPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS (TAMO). PROTOCOLO 3-MM-95 GATLA.
 Engelberger J, Corrado C, Lastiri F, García J, Giunta M, Milone J, Pavlovsky S, Milone G, y GATLA.

○ 39

El MM sigue siendo una enfermedad incurable; sin embargo, dos estudios randomizados han demostrado la utilidad de la consolidación con TAMO en primera línea para prolongar la supervivencia libre de eventos (SLE) y supervivencia global (SG), en comparación con quimioterapia a dosis estándar.

Objetivos: evaluar la eficacia del tratamiento con VAD por 4 ciclos, seguido de CFM y TAMO en nuestros pts con MM en primera línea, para lograr remisiones objetivas y prolongar la SLE y SG en relación a los protocolos previos del GATLA.

Pacientes y métodos: estudio multicéntrico prospectivo de pts con MM de reciente diagnóstico tratados con VAD a dosis estándar en infusión continua de 96 hs c/35 días x 4 ciclos, movilización con CFM 4,5 g/m² seguido de G-CSF 5mg/kg/d sc. Condicionamiento: Melfalán 200 mg/m² o Busulfán 4 mg/kg/d x 4d, y CFM 60mg/kg/d por 2 días. Mantenimiento: INF 3 MU trisemanal hasta la progresión. Se incluyeron 109 pts evaluables (58 hombres), de 13 centros, desde 3/1995 hasta 4/2003; edad mediana 56 años (24-70), estadios I/II/III 2/25/82, A/B 91/10, componente «M» IgG/IgA/IgD/cadenas livianas/no secretoras 62/31/3/10/3.

Resultados: RC/RP 13 (12%)/ 82 (74%) respectivamente, de ellos 80/95 (84%) realizaron TAMO. La mediana de SLE y SG fue de 20 y 49 meses (m) respectivamente, con un seguimiento medio de 20 m. Muerte en inducción: 5/109 (3,6%)

Conclusiones: 3-MM-95 obtuvo un 87% de remisiones objetivas con aceptable toxicidad; la SG con el agregado de TAMO fue significativamente superior (p < 0.001) a la de los protocolos previos del GATLA que utilizaron quimioterapia a dosis estándar.

TALIDOMIDA (TAL) EN MIELOMA MÚLTIPLE. ANÁLISIS DEL RESULTADO EN DIFERENTES ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD.

○ 40

Milone J, Prates V, Napal J, García C, Bordone J
 ITMO. Instituto de Trasplante de Médula Osea. La Plata.

Desde su sorpresivo descubrimiento por Barlogie y col., la talidomida ha sido una droga de creciente interés. Se tratan 48 pacientes que padecen MM y se analizó la respuesta obtenida. La dosis de TAL de inicio habitual es de 200 mg/día antes de acostarse y la x de dosis máxima de 400 mg/día y con un rango de 100 a 800mg. El 40% recibió además dexametasona (dexa) 40 mg v/o 1 vez/semana. En la evaluación de la respuesta no se analiza el impacto de la dexa, dado que en la mayoría de los pacientes (80%) ésta se inició ante la falta de respuesta a TAL. De los 48 pacientes, 42 fueron evaluables, ya que 6 casos tienen un tratamiento menor de 1 mes. La x de seguimiento de los pacientes evaluables es de 15 meses.

Estado pre TAL	42 pac		Respuesta a TAL				Rta Global		
	Prog	EE	> 25%	> 50%	> 75%	RC	Nº	%	
Fallo altas dosis dexa	15	3	2	1	4	2	3	10	66
Fallo Melf-Pred	2	2							
RP o recaída post TAMO	19	1	3	3	4	1	7	15	79
Mantenimiento de Rta	6		6						
Prog: Progresión			reducción componente M RC:			Remisión			
EE: enfermedad estable			≥ 25%, 50% y 75%			Completa			

Se consiguió mantener la respuesta lograda con TAL en los 6 pacientes en los cuales se indicó. Solo un paciente presentó neurotoxicidad que motivó la suspensión temporaria. No observamos enfermedad tromboembólica; este grupo de pacientes no realizó profilaxis. La TAL en este grupo de pacientes con MM resultó una droga con toxicidad tolerable y altos porcentajes de respuesta en pacientes recaídos o refractarios a altas dosis de dexa y consiguió o incrementó la respuesta por TAMO en el 78%. Su utilidad como mantenimiento habría que demostrarla con un mayor número de pacientes.

ESTUDIO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN (EH). EXPERIENCIA DEL BALG CON EL PROTOCOLO HD 98.

○ 41

Santos, M, Zerga, M, Amoroso Copello, MP, Fanti, D, Nucifora, E, Alfonso, G, Dufour, C, Vijnovich Barón, A, Luchetta, P, Korin, J, Barazzutti, L, Ferro, H., Ranieri, MF, Kusminsky, G, Foncuberta, C, Arbelbide, J, Scoles, G, Chacón, R, Musso, A, Sánchez Avalos, JC, Tartas, N

En 1998, el BALG inició un estudio multicéntrico no randomizado, HD 98, en el que se incluyeron pacientes (p) con EH. A continuación mostramos nuestra experiencia en cuanto al tipo de presentación clínica, los resultados de los estudios de laboratorio, patología e imágenes y los resultados de la estrategia terapéutica utilizada. Desde Enero/98 a Dic./02, ingresaron 65 p, 35/30: M/F. Edad x 34a (15-65). Estadío: I y II: 37% III y IV: 22%. Síntomas B 29%. Con Enfermedad voluminosa (X): 12%. IP: Bajo 74%, Alto 26%. Los tipos histológicos fueron: PL 3%, EN 60%, CM 30% Inclasificable 4.6%. Presentaciones clínicas particulares: Embarazos 2, HIV+ 3, Síndrome Nefrótico 1, Poli neuropatía 1, que respondieron a la QT. Todos los p recibieron 4 a 8 cursos de ABVD ± RT. 59/63 p evaluables obtuvieron RC. el 98% de los p con IP bajo y el 80% con IP alto obtuvieron RC. p < 0,05. En 10 pacientes se efectuaron 11 trasplantes de MO, 10 autólogos y 1 mini allo. Tres p. tenían resistencia primaria de enfermedad, los restantes tenían remisión parcial o completa post ESHAP. La edad x de la población trasplantada fue de 30 a (17 a 53). 9/10 p son evaluables para seguimiento, de éstos están vivos 6 p., 3/6 en recaída. Sólo el 33% de los pacientes trasplantados están vivos y en RC, con una SV x de 57 meses. En 6 p. el trasplante fracasó. El 50% tenía resistencia primaria de enfermedad, el resto recaída precoz. Consideramos que a los pacientes con resistencia primaria o recaída precoz, el Trasplante Autólogo de MO les ofrece escasas chances de curación. En nuestra experiencia el IP es un parámetro útil para predecir respuesta al tratamiento con ABVD.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA ADAPTADO AL RIESGO EN ENFERMEDAD DE HODGKIN (EH) ABVD MAS RADIOTERAPIA (RT) A BAJAS DOSIS: RESULTADOS DEL G.A.T.L.A.

○ 42

González, M, Pappalardo, C, Corrado, C, Lastiri, F, Giunta, M, Gelemur, M, Tur, R, Milone, J, Milone, G, Pavlovsky, S y GATLA.
 Buenos Aires, Argentina.

Objetivo: Determinar remisión completa (RC), supervivencia libre de eventos (SLE) y supervivencia global (SG) en pacientes (pts) tratados con ABVD más Radioterapia (RT) en 1ª línea. **Material y método:** Desde Diciembre 1996 ingresaron 391 pts, 295 evaluables. ABVD: Doxorubicina 25 mg/m², Bleomicina 10 U/m², Vinblastina 6 mg/m² y Dacarbazina 375 mg/m², e.v. días 1-15 cada 28 días. Grupos de riesgo: bajo (BR): pts con estadio I-IIIa sin áreas voluminosas (AV) que recibieron 3 ciclos ABVD, y alto (AR): pts con estadio IIIb, IVA-B y pts con estadio I-IIIa con AV o que no logran RC al 3º ciclo, tratados con 6 ciclos ABVD. RT luego de objetivada RC: en BR adenopatías >2 cm al diagnóstico con 25 Gy, y AR con 30 Gy en áreas residuales post 3º ciclo y/o AV, al completar los 6 ciclos. En BR la mediana de edad fue 27 años, y 29 en AR; 41 pts de BR pasaron a AR. Se aplicó IPI para EH en 259 pts.

Resultados: evaluados a 4 años

Riesgo (n)	RC (%)	RP	EP	MU	SLE %	SG %
Bajo (135)	134 (99)	-	-	1	91	98
Alto (160)	137 (86)	18	5	-	68	91
p	< 0,001				< 0,001	= 0,054

RP Remisión parcial, EP Enfermedad progresiva, MU Muertes

IPI	BR (%)	AR (%)	RC %	SLE %	SG %
0 - 1	79 (62)	48 (38)	97	88	99
2 - 3	43 (38)	69 (62)	89	80	94
4 - 5	0	20 (100)	85	50	82
p			= 0,030	= 0,005	= 0,011

Conclusiones: el régimen combinado (ABVD + RT) es el tratamiento óptimo en 1ª línea. El IPI es aplicable en este grupo de pts en términos de RC, SLE y SG.

ENFERMEDAD DE HODGKIN CLASICA (EH_c). **O 43**
"ANÁLISIS DE DIFERENTES FACTORES PRONOSTICOS: VIRUS EPSTEIN-BARR (EBV), ONCOGEN BCL-2, CARIOTIPOS CITOGENETICOS ANORMALES (CCA)."
 Pappalardo C, de Dios Soler M, Bruno S, Slavutsky I.
 Academia Nacional de Medicina. Buenos Aires

Objetivos: Determinar en pacientes (pts) con EH_c el valor pronóstico de: proteína latente de membrana 1 (LMP-1) del EBV, oncogen bcl-2 y CCA. **Materiales y métodos:** Se incorporaron en forma prospectiva 19 pts, sin tratamiento previo, desde setiembre del 2000 a la fecha, que ingresaron al protocolo ABVD. No se excluyeron pts con serologías +. Mediana de edad: 29 años (rango 16-76). Estadio IA/B, IIA/B, IIIA: 3 ciclos ABVD; de no obtener remisión completa (RC): 6 ciclos. Estadio IIIB, IVA/B o cualquier estadio voluminoso: 6 ciclos ABVD. En caso de obtener RC: RDT; de no lograrla: rotación de esquema. El estudio de LMP-1 y bcl-2 se realizó por inmunohistoquímica en material incluido en parafina. El estudio citogenético convencional, se realizó sobre material en fresco. **Resultados:**

	Pts	RC (pts)	Fallo ABVD programado (pts)
EBV +	8/19	6/8 (1 HIV+)	1 HIV+; 1 AMNB
Bcl-2 +	8/19	7/8	1 del(18)(11.2)
CCA	7/16 ⁽¹⁾		
-AMNB 3/7		2/3	1 incluía del(17)(p11)
-Simples 4/7		1/4 inv 16	1 del(17)(p11)
			1 del(18)(p11) HIV+
			1 del(18)(p11.2) bcl-2+

AMNB: alteraciones citogenéticas múltiples no balanceadas; (1) no se obtuvieron metafases en 3 pts.

Conclusiones: La presencia de CCA parecería ser un factor adverso en la respuesta al tratamiento. La positividad para EBV y bcl-2, no implicaría pronóstico desfavorable, con excepción de aquellos casos con alteraciones citogenéticas asociadas.

QUIMIOTERAPIA COMBINADA EN PACIENTES AÑOSOS CON LINFOMA NO HODGKIN DE ALTO GRADO (LNH-AG). **O 44**

Rodríguez A, Corrado C, Lastiri F, Cerutti I, Milone J, Milone G y GATLA.
 Buenos Aires. Argentina

Introducción: El tratamiento óptimo para pacientes (pts) con LNH-AG es controvertido. El objetivo de este estudio es analizar el impacto de la edad en la respuesta, sobrevida y toxicidad en pts con esta patología. **Pacientes y Métodos:** Entre Enero '84 y Agosto del '91, 306 pts evaluables ingresaron en el protocolo GATLA 3-LNH 83. El mismo incluía quimioterapia CAPVE: ciclofosfamida 1000 mg/m² día 1, adriamicina 45 mg/m² día 1, prednisona 100 mg/m² día 1-5, vincristina 1.4 mg/m² día 1 etopósido 100 mg/m² día 1-3-5. Los cursos se repetían cada 3-4 semanas por 8 ciclos. De los 306 pts, 219 eran ≤ 60 años (grupo A) y 87 > 60 (grupo B). Ambos grupos fueron comparables en la distribución de otras características con valor pronóstico. **Resultados:**

EDAD	PTS (n)	RC (%)	MI (%)	SG (5a)	SLE(5a)
≤ 60	219	161 (73)	12 (5.5)	58%	45%
> 60	87	56 (64)	12 (14)	36%	32%
		0.112	0.015	< 0.001	0.006

MI: muerte en inducción

Aunque la remisión completa y toxicidad fueron similares para ambos grupos, la mortalidad en inducción fue mayor en el grupo B. La sobrevida global y sobrevida libre de eventos fueron significativamente menores en el grupo B. En un análisis multivariado (Cox), la edad continúa siendo significativa al analizarla con otras variables pronósticas (síntomas B, performance status >1, enfermedad voluminosa, estadio III/IV, sitios extranodales). **Conclusión:** Los pts añosos con LNH-AG presentan menor SLE y SG, probablemente relacionados a peor tolerancia a la poliquimioterapia.

LINFOMAS NO HODGKIN (LNH): INCIDENCIA -DE ACUERDO A LA CLASIFICACION WHO- DE SUBTIPOS HISTOLOGICOS: **O 45**
 Estudio retrospectivo sobre 400 casos.

Vijovich Baron A, Tartas N, Barazzutti L, Korin J, Ferro H, Santos I, Musso A, Alcón A. M, Lucero G, Sánchez Avalos J.
 Centro de Patología, Consultorios de Hematología, Clínica Suizo-Argentina, Htal Militar Central, Oncolab, Buenos Aires.

OBJETIVO: Determinar la incidencia de los subtipos histológicos de LNH nodales y extranodales, clasificados según la World Health Organization (WHO), en un grupo de pacientes.

ANTECEDENTES: Los subtipos histológicos de LNH presentan diferentes patrones de distribución geográfica, observándose mayor proporción de LNH B en Europa y Norteamérica que en Asia y algunos países Latinoamericanos.

Efectuamos un análisis retrospectivo sobre 400 casos de LNH nodales y extranodales, (excepto médula ósea). El diagnóstico morfológico e inmunofenotípico fue correlacionado con hallazgos clínicos y clasificado según la WHO.

RESULTADOS: La distribución según inmunofenotipo fue de: 364 (91%) LNH B y 38 (9%) LNH T/NK. Dentro de los linfomas B los subtipos más comunes correspondieron a: L. Difuso B de Células grandes (LDCG), L. Folicular (LF), L. de la Zona Marginal y L. Linfocítico (35%, 22%, 12% y 8% respectivamente del total de los LNH). De los Linfomas T/NK los más frecuentes fueron el L. T Periférico NOS, L. Linfoblástico y L. Anaplásico de Células Grandes (4%, 1,5% y 1,2% respectivamente del total de los LNH). La localización fue nodal en 238 (59,5%) y Extranodal en 162 (40,5%). De los Extranodales, la mayor incidencia fue: Gastrointestinal (26%), Cavidad oral (16%), Bazo (15%) y Piel y TCS (14%). El L. Esplénico de la Zona Marginal (LEZM) correspondió al 3,5% del total de los LNH y al 63% de los esplénicos.

CONCLUSIONES: La incidencia de los subtipos histológicos fue similar a la de países occidentales, relacionado probablemente al origen de la población. Encontramos alto predominio de Linfomas B, entre ellos LDCG y LF. La alta incidencia de LEZM es vinculable al mejor reconocimiento de esta entidad.

FRECUENCIA Y DISTRIBUCIÓN DE LOS REARREGLOS MOLECULARES DEL GEN BCL-2 EN PACIENTES CON LINFOMAS FOLICULAR (LF) Y B DIFUSO A CELULAS GRANDES (LBDCG), MEDIANTE EL USO DE PCR DE LARGA DISTANCIA (PCR-LD). **O 46**

Noriega MF¹, De Brasi C¹, Narbaitz MP, Slavutsky I¹, Deptos de Genética¹ y Patología², Acad. Nac. de Medic, Buenos Aires, Argentina.

La t(14;18)(q32;q21) constituye la anomalía cromosómica más frecuente en linfomas no-Hodgkin. Los puntos de ruptura (PR) más comunes son MBR (60%) y mcr (25%), detectándose rearreglos por fuera de los sitios convencionales. En el presente estudio se evaluó la frecuencia y distribución de los rearreglos del gen bcl-2 en 102 pacientes: 80 con LF y 22 con LBDCG, empleándose las técnicas de PCR-anidada (PCR-a) y PCR-LD. En LF, por PCR-a, se detectaron un total de 40 (50%) casos positivos: 27 (34%) para el rearreglo MBR-JH y 13 (16%) para mcr-JH. Los pacientes negativos fueron evaluados mediante PCR-LD, encontrándose 23 (29%) nuevos casos: 10 (13%) MBR-IgH y 13 (16%) mcr-IgH, obteniéndose un total de 63 pacientes positivos (79%) para ambos rearreglos. En LBDCG, por PCR-a se encontraron 2 pacientes (9%) con MBR-JH y por PCR-LD se detectaron 7 (32%) casos nuevos: 4 (18%) para MBR-IgH y 3 (14%) para mcr-IgH, mostrando un total de 9 (41%) casos positivos. Nuestros resultados por PCR-a para LF muestran frecuencias más bajas respecto de los datos de USA (p<0.001) y se superponen con las de Asia y Europa. Estas diferencias desaparecen con la PCR-LD, sugiriendo una distinta distribución de los PR característicos de cada población. En los LBDCG no se detectaron diferencias con la literatura por PCR-a. El incremento de casos positivos observado indica la importancia del empleo de la PCR-LD para la detección molecular de la t(14;18) a fin de poder efectuar un mejor seguimiento clínico y detectar enfermedad mínima residual, pudiendo considerarse de elección para el abordaje diagnóstico de pacientes con LF y LBDCG.

VALIDACIÓN DEL ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL EN LINFOMA FOLICULAR (FLIPI). ○ 47

Figueroa ME, Rodríguez A, Corrado C, Cerutti I, Pavlovsky S, Zoppegno L, Lastiri F, Milone G y GATLA.
Buenos Aires.

El Índice Pronóstico Internacional (IPI) para LNH de alto grado, aplicado a los de bajo grado, no ha podido ser validado en forma uniforme. Recientemente, se ha propuesto un nuevo índice pronóstico (FLIPI), utilizando cinco variables: Edad >60 años, Hb <12 g/dl, LDH elevada, E III-IV y >4 sitios nodales. Se identificaron 3 grupos de riesgo: Bajo 0-1 pts, Intermedio 2 pts, y Alto: ≥ 3 pts.

Objetivo: Evaluar la eficacia del FLIPI para identificar grupos de riesgo en nuestra población de pacientes (pts) con Linfoma Folículo (LF).

Materiales y Métodos: Se analizaron en forma retrospectiva 223 pts con LNH de bajo grado incluidos en los protocolos LBG-87 y LBG-98 del GATLA. 98 que presentaban otros subtipos histológicos fueron excluidos. De 125 pts con LF, 94 fueron evaluables.

Resultados: De 94 pts (44 mujeres y 50 hombres) 20 correspondían al bajo riesgo (BR), 33 al intermedio (RI) y 44 al alto (AR). Las medianas de edad fueron de 58, 51 y 60 años, respectivamente para cada grupo.

	BR	RI	AR	
SLE a 10 a	63%*	8%	15%	* p=0,011
SV a 10 a	94%	70%	37%	p= ns

Comentario: En nuestra población de 94 pts con LF, el FLIPI no fue útil en discriminar adecuadamente tres grupos de riesgo, lo cual podría ser explicado por el limitado número de pts analizados.

CASUÍSTICA DE LINFOMAS EXTRANODALES ○ 48

Pavlovsky A, Pavlovsky S, Pavlovsky M, Mountford P y Corrado C.

Fundaleu. Centro de Internación e Investigación Clínica "Angelica Ocampo", Buenos Aires, Argentina.

OBJETIVO: Revisar incidencia y respuesta a tratamiento (tto) de los Linfomas Extranodales (LEN) en Fundaleu. **DISEÑO:** Estudio retrospectivo de 52 pacientes (pts) con diagnóstico de LEN entre 1/1995 y 5/2003. **RESULTADOS:** Treinta y tres (63.4%) casos de sexo masculino, con un promedio de edad de 59 años (rango de 31-85 años). La localización más frecuente fue la del tubo digestivo 10 casos, 7 casos de esplénicos, 5 cutáneos, 5 óseos, 4 pulmón, 4 SNC, 3 amígdala, 3 testículo, 2 órbita, 1 parótida, 1 mama, 1 conjuntiva, 1 región supraglótica y otros (5), con un total de 17 distintas localizaciones. Veinte nueve casos (55.7%) se presentaron histológicamente como linfomas de alto grado (LAG) y 23 (43.3%) de bajo grado (BG), 11 MALT. Cinco linfomas cutáneos y uno esplénico no recibieron tratamiento. La respuesta de los 46 pacientes que recibieron tratamiento fue analizada según su grado histológico.

	NoP	RC	RP	PE	REC	Muertes
LAG	28	25(89%)	1	2	4	1(3.6%)
LBG	18	15(83%)	2	1	1	1(5.5%)

NoP: número de pts. RC: remisión completa. RP: remisión parcial. PE: progresión de enfermedad. REC: recaídas.

El LBG con REC era MALT. Este permanece con enfermedad estable sin tto y los otros 4 LAG obtuvieron RC luego de tto de segunda línea. De los 3 con PE 2 fallecieron, un LAG en SNC y 1 LBG MALT pulmonar. **RESULTADOS:** Este estudio retrospectivo de una sola institución confirma la gran variedad de localizaciones con mayor incidencia en tubo digestivo y su buen pronóstico. Se observa entre los pacientes con linfoma de alto grado una mayor incidencia de recaídas.

USO DE RITUXIMAB (ANTI-CD20) CON QUIMIOTERAPIA EN LINFOMAS NO HODGKIN B (LNHB). ○ 49

Custidiano M, Pavlovsky S, Juni M, Milone G, Pavlovsky M.h, Corrado C., Fernández I, Mountford P.
FUNDALEU, Buenos Aires, Argentina

Introducción: Diversos estudios mostraron sinergismo entre Rituximab (R) y quimioterapia (QT), también se ha visto incremento de respuesta (rta) usándolo post-QT en pacientes con LNHB CD20+.

Objetivo: Estudiar en pacientes (pts) con LNHB 1ª línea y recaídas CD20+, la eficacia de la combinación de R y QT.

Material y Método: Se estudiaron 2 grupos de tratamiento **Grupo1:** prospectivo, 49 pts tratados con QT standard (CHOP, CAPVE, ESHAP) y R concomitante o post-QT. **Grupo2:** histórico, 45 pts, Tratados con QMT. Se comparó el porcentaje de rta, sobrevida libre de eventos, (SLE) y sobrevida global (SG) mediante test Chi² y log rank test.

Resultados:

Tratamiento	QT + R n=49	QT n=45	P
edad mediana	61 años	57 años	ns
% 1ª línea	59	55	ns
% DCGB	31	49	ns
% Folículo	43	40	ns
% IPI III-IV	39	37	ns
% RC/RCU	75	58	.06
% SLE (50m)	75	28	.0001
% SG (50m)	81	52	.15

Conclusión: El uso de QMT + R mostró una tasa mayor de RC/RCU, SLE y SG, Siendo la SLE altamente significativa.

LINFOMA ESPLÉNICO DE LA ZONA MARGINAL (LEZM): ESTUDIO CLÍNICO-PATOLÓGICO EN 25 PACIENTES ○ 50

Vijovich Baron A, Barazzutti L, Tartas N, Korin J, Ferro H, Musso A, Santos I, Alcon Alvarez M, Zerga M, Lucero G, Sánchez Avalos J.
Centro de Patología. Bs As. Argentina.

INTRODUCCIÓN: El LEZM es definido como entidad en la clasificación de las neoplasias hematológicas (WHO) por las siguientes características: esplenomegalia, usualmente sin adenopatías periféricas, linfocitosis, citopenias, compromiso de médula ósea (MO) e inmunofenotipo (IFT) característico: CD20+, CD5-, CD23-, CD43-/-, CD10-. **OBJETIVO:** Determinar las características clínico-patológicas y evolución en el LEZM. **RESULTADOS:** Estudiamos 25 pacientes con LEZM, 18/25 de sexo femenino. Edad X 59 años (31 a 81 años). Esplenomegalia 23/25. Adenopatías periféricas 1/25. Linfocitosis 18. Leucopenia 4. Paraproteína 3/8. MO con infiltración linfocítica del 10% al 60% e IFT característico en 24/25. Se efectuó esplenectomía en 19/25, peso medio 2.056 gr (650gr a 4.800gr) El diagnóstico en todos los casos fue LEZM. El estudio de MO fue efectuado previo a la esplenectomía en 18/19. Adenopatías retroperitoneales 5/25. Asociación a Hepatitis C: 2 pacientes. El tratamiento fue esplenectomía en 19/25; de ellos recibieron QT posterior 7, RT anterior 1 y QT anterior 1, esta última mostró transformación a células grandes 6 años post-esplenectomía. 6/25 tratamiento expectante. Continúan en seguimiento 23/25 pacientes, con un promedio de seguimiento de 38 meses (2 a 144 meses). 23/23 están vivos 11/23 persisten con linfocitosis. **CONCLUSIÓN:** El reconocimiento de las características clínico-patológicas permitiría efectuar el diagnóstico de LEZM sin esplenectomía. La evolución en general fue favorable, aunque algunos casos pueden requerir tratamiento particular. En la actualidad no existe un consenso terapéutico, el que deberá obtenerse mediante estudio prospectivos. Dos de nuestros casos se presentaron con ausencia de esplenomegalia siendo considerados: "subtipo leucémico".

FACTORES PRONOSTICOS EN 279 PACIENTES CON LINFOMAS QUE RECIBIERON AUTOTRASPLANTE CON CVB EN UNA SOLA INSTITUCION. EXPERIENCIA DE 10 AÑOS.

O 51

G. Milone, S. Pavlovsky, M. Juni, J. Martínez Rolon, I. Fernández, C. Corrado, P. Desmery
FUNDALEU, Bs. As. Argentina

Entre 6/91 y 6/01, se autotrasplantaron 279 pacientes (pts) con linfomas. El acondicionamiento fue: BCNU 300 mg/m², etopósido 2.400 mg/m² en IC de 34 hs, ciclofosfamida + MESNA 120 mg/kg (CVB). La histología fue en 159 pts grado intermedio y alto (LGIA), en 41 pts bajo grado (LBG) y 79 pts enfermedad de Hodgkin (EH). La mediana de edad fue de 38 años (8-68). El 44% se trasplantó en RC1+RP1 (1), el 41% en RC2+RP2 (2) y el 15% en >RC+RP3 o progresión (PE) (3). El análisis de univarianza no demostró diferencias estadísticas en la supervivencia libre de eventos (SLE) y supervivencia global (SV) de acuerdo a edad, sexo, células CD34+ infundidas y tiempo del diagnóstico al trasplante.

Variables que influenciaron la SLE y SV a 5 años fueron:

	% SLE	P	% SV	P
Histología.	46/43/50	NS	54/67/74	=.009
LGIA/LBG/EH				
Enfermedad	55/40	<.007	72/59	=.047
Local/avanzada				
Enf. al trasplante 1/2/3	56/40/32	<.001	65/62/48	<.001

El análisis de multivarianza las variables que afectaron la SLE fueron la enfermedad avanzada al diagnóstico y al trasplante, y en la SV afectaron los LGIA, enfermedad avanzada al diagnóstico y al trasplante. La MRT fue de 3,2% (9 pts), 8 pts desarrollaron segundas neoplasias. Los mejores resultados se obtienen en pts con baja carga tumoral al diagnóstico y máxima respuesta pretrasplante.

TRASPLANTES DE MEDULA OSEA NO MIELOABLATIVOS (TMO - NM)

O 52

Bullorsky E; Schamun A; Settecasí S; Shanley C; Stemmelin G; Rabinovich O; Ceresetto J; Gutierrez M; Mendizabal G; Doti C; Vicente M; Duboscq C.
Ital. Británico de Bs. As.

El TMO alogéneo es el tratamiento (tto) de elección en pts con neoplasias hematológicas avanzadas o refractarias a tto convencionales, pero su utilización está limitada por la edad y/o la toxicidad asociada al régimen condicionante (RC), existiendo una alternativa distinta con el TMO-NM con RC de intensidad reducida. **OBJETIVO:** evaluar nuestra experiencia inicial con TMO-NM utilizando stem-cells de SP como inóculo, con los siguientes end-points: 1) toxicidad; 2) incidencia de GvHD; 3) engraftment; 4) sobrevida y recaída de enfermedad. **PACIENTES:** 6 pts (4 masc), edad promedio 42 a (28-55), fueron sometidos a TMO-NM con los siguientes diagnósticos: 1) LNH de alto grado: 3 pts (2 recaídos post-autoTMO y 1 con LNH refractario); 2) LMA: 2 pts (1 en 1ª remisión y 1 con LMA 2aria); 3) LMC en 1ª FC: 1 pte. En todos el RC fue Fludarabina/Busulfan/GAL y la profilaxis de GvHD agudo con CsA+ prednisona. Los donantes (de igual sexo en 5/6 y en 1 pte masc/ donante femenina) fueron movilizados con G-CSF 10 mcg/kg/d x 6d, y las afecciones realizadas al 5 y 6to día. **RESULTADOS:** 1) La toxicidad asociada al RC fue nula en los 6 pts, con excelente tolerancia. La celularidad del inóculo (células CD 34+) tuvo una media de 11.0 x 10⁶/kg (2.91-16.35). 2) Sólo 1/6 pts (16.6%) desarrolló GvHD agudo cutáneo grado II. En 3 pts evaluables para desarrollo de GvHD crónico, el mismo se desarrolló -de novo- (leva en 2 y severo en 1). 3) En 5 pts se demostró engraftment -completo- (100% cells del donante) al día +30, medido por VNTR-PCR en 4 pts o por desaparición del bcr/abl en 1 pte. En 1 pte masculino con donante femenina no se obtuvieron metafases. El requerimiento transfusional en el período peri-trasplante fue mínimo comparado con los TMO convencionales: 4 pts no requirieron soporte de plaquetas y glóbulos rojos (GR) y un pte no requirió transfusiones de GR. Tres pts no tuvieron PMN <500 y plaquetas <25.000/mm³ en ningún momento post-TMO. 4) En 2 pts (LNH refractario y LMA 2aria) existió recaída de enfermedad (acotada por incremento del GvHD crónico en el pte con LNH). Tres pts fallecieron a 22, 4,5 y 4 meses post-TMO por 1) GvHD crónico con recaída de LNH, 2) recaída de LMA, 3) isquemia cerebral aguda. La sobrevida media es de 17.6 meses (4-38). Tres pts están vivos y en remisión con calidad de vida normal. **CONCLUSIONES:** el TMO-NM tiene mínima toxicidad y buena tolerabilidad, con rápido engraftment y escaso requerimiento de soporte transfusional. En esta experiencia preliminar con un grupo selecto de pts adultos con neoplasias hematológicas avanzadas o refractarias en la mayoría (5/6 pts), 3 pts están vivos y libres de enfermedad. En el futuro esta indicación podría ser más amplia, beneficiando a pts con otras patologías, como por ejemplo LNH de bajo grado, mieloma múltiple o como rescate de las recaídas post-autotrasplante.

TRASPLANTE DE MEDULA OSEA (TAMO) ALOGENEICO EN LEUCEMIAS AGUDAS (LA) PEDIÁTRICAS. EXPERIENCIA DE DOS CENTROS.

O 53

Freigeiro D, Drelichman G, Aversa L, Jaen R, Requejo A, Jaimovich G, Milovic V, Altclas J, Listello V, Feldman L, Verón MT, Gonzalez G, Kusminsky G.
ICTEM, Instituto A. Fleming, Buenos Aires.

Objetivo: Evaluar los resultados del TAMO en pac. < de 18 a con LA. **Material y Método:** Desde 1/92 a 4/03 ingresaron 76 pac. con diagnóstico de LA (44 LLA y 32 LMA), x edad al TAMO: 11.1 a. Status al TAMO: LLA: 13 RC1, 31 RC2 o más; LMA: 15 RC1, 17 RC2 o más. Régimen Condicionante (REC): LLA: 23 pac. TBI + CFM, 21 quimio; LMA: 7 pac. TBI + quimio, 25 pac. quimio. Profilaxis de EICH: 41 CSA y MTX, 3 FK y MTX. **Resultados:** x seguimiento global: 66.3 m.

Pacientes: n	SLE	MRT	Recaída
LLA: 44	25 (56.8 %)	8 (18.1 %)	11 (25 %)
LMA: 32	14 (43.7 %)	8 (25 %)	10 (31.2 %)
Total: 76	39 (51.3 %)	16 (21 %)	21 (27.6 %)

Comparación pac. en RC1 y RC2 o más:

Pacientes	SLE	MRT	Recaída
RC1: 28	20 (71.4 %)	5 (17.8 %)	3 (10.7 %)
RC2: 48	19 (39.5 %)	11 (22.9 %)	18 (37.5 %)
P:	<0.01	<0.01	0.01

Comparando TBI vs quimio en LLA:

Pacientes	SLE	MRT	Recaída
TBI: 23	15 (65.2 %)	6 (26 %)	2 (8.7 %)
Quimio: 21	10 (47.6 %)	3 (14.2 %)	9 (42.8 %)
P:	NS	NS	<0.01

Conclusiones: El Tamó en LA logró un aceptable SLE: 51.3%. La MRT fue alta (21%). El factor pronóstico más importante fue el estado de la enfermedad al TAMO: RC1 71.4% vs RC2 39.5% siendo el % de recaídas menor (10.7% vs 37.5%). En LLA el REC con TBI fue factor pronóstico: > SLE (65.2 % vs 47.6 %) y un < % de recaídas: (8.7% vs 42.8%) este último con p significativa.

ENFERMEDAD DE INJERTO -vs- HUESPED CRÓNICA (cGvHD). EVALUACION DEL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR CON IRRADIACION LINFOIDE TOTAL (TLI) EN UN GRUPO AMPLIADO DE PACIENTES.

O 54

Bullorsky E; Shanley C; Stemmelin G; Ceresetto J; Rabinovich O; Schamun A.
Hospital Británico de Bs. As.

El GvHD es la complicación más frecuente post-TMO, y su forma crónica es causa de morbimortalidad, en especial en pts con formas severas que requieren altas dosis de esteroides. **OBJETIVO:** analizar la experiencia en un grupo ampliado de pts con cGvHD corticoide dependientes utilizando tratamiento con TLI y evaluando: dosis de irradiación, respuesta y sobrevida. **PACIENTES Y METODOS:** 13 pts (11 adultos) con edad media de 27 a (8-46), con LMC=7, LLA=3 y LMA=3, fueron tratados con TMO alogéneo con donante histoiéntico y con desarrollo de cGvHD. Profilaxis de GvHD se realizó en todos con CsA+ prednisona (en 2 +MTX). Ocho pts (61.5%) desarrollaron GvHD agudo (severo en 2), seguido por cGvHD en los 8 y con cGvHD -de novo- en 5 pts. El cGvHD fue de grado severo en 8 pts (61.5%) y moderado en 5 (61.5%). Todos tuvieron mala respuesta al tratamiento con corticoides en altas dosis (en la mayoría asociado a CsA, azatioprina o talidomida). El intervalo entre el diagnóstico de cGvHD y el inicio de TLI fue de 376 d (76-870), y la dosis de irradiación fue de 1500, 500 y 100 cGy en 3 pts, y 300 cGy en 10 pts. **RESULTADOS:** un pte no tuvo respuesta al TLI. Doce pts (92%) tuvieron respuesta, medida como mejoría en las lesiones de piel, TCS y mucosas. La respuesta fue evaluada como muy buena en 10 pts (con marcada mejoría y/o resolución) y regular en 2 pts (con leve mejoría). Once pts (85%) redujeron progresivamente la dosis de corticoides (en 3 suspensión completa). Cuatro pts fallecieron por 1) HIV y CMV, 2) sepsis por asplenia funcional, 3) cGvHD + CMV y 4) suicidio. 9/13 pts (69%) están vivos y libres de enfermedad, con cGvHD controlado, con una media de sobrevida de 72 meses (6-144). **CONCLUSIONES:** el TLI es un método alternativo para el tratamiento del cGvHD, con especial afectación de piel y mucosas en pts dependientes de altas dosis de esteroides, con escasas referencias publicadas (entre ellas por nuestro grupo). En esta experiencia ampliada, 92% de los pts mostraron respuesta al TLI con reducción de dosis de esteroides en la mayoría. El 69% está vivo con cGvHD controlado, con una media de seguimiento prolongada.

EFFECTO INJERTO VS ENFERMEDAD (EIVE) Y SU INFLUENCIA EN LA SOBREVIVENCIA DE LOS PACIENTES QUE REALIZAN TRASPLANTE ALOGÉNICO DE MEDULA ÓSEA (TMO) O 55

Napa J., Prates MV, Bordone J, Garcia C., Etchegoyen O., Morales V., Milone J
ITMO. Instituto de Trasplante de Médula Ósea. La Plata

Introducción: La enfermedad injerto vs huésped (EICH) constituye la principal complicación del TMO. En sus formas severas conlleva un elevada morbimortalidad. Sin embargo quienes logran controlarla, obtienen un beneficio en la supervivencia, al reducir la incidencia de recaída.

Objetivo: Analizar la influencia del desarrollo del efecto injerto vs enfermedad (EIVE) en la supervivencia de los pacientes sometidos a TMO.

Material y Métodos: Entre Junio 93 y Junio 03 se realizaron en el Instituto 117 TMO. Se analizan datos de 93 TMO convencionales (relacionados histoidénticos). Se evalúan 46 pacientes con diagnóstico de enfermedades oncohematológicas (LMA, LLA, LMC) que superaron el día +100. La media de edad fue de 25 años. De ellos 11 eran pediátricos y 35 adultos. Se los dividió en 2 grupos, según hallan o no desarrollado EICH.

Resultados: Se comparó la supervivencia de 36 pacientes que desarrollaron algún grado de EICH (agudo, crónico o ambos), con la supervivencia de 10 pacientes que no desarrolló ninguna manifestación. La supervivencia del primer grupo es del 62% y la del segundo del 18% ($p > 0.0003$). Las patologías analizadas son similares en ambos grupos, al igual que los tiempos de engraftment y el requerimiento transfusional.

Conclusión: Los pacientes que superan las complicaciones asociadas al procedimiento y desarrollan algún grado de EICH, muestran una supervivencia significativamente superior a la de aquellos que no la presentaron, con un seguimiento de 48 meses.

INFECCIONES EN TRASPLANTE DE CELULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS (TCPH) EN PACIENTES PEDIÁTRICOS. O 56

Verón M.T., Aversa L., Valle S., Freigeiro D., Drellichman G., Gonzalez G., Kusminsky G., Diotar M.
Servicio de Infectología y Microbiología Clínica y Unidad de Trasplante de Médula Ósea. Instituto A. Fleming, Buenos Aires.

Objetivos: describir las complicaciones infecciosas durante la neutropenia en TCPH, en nuestra población pediátrica. **Materiales y Métodos:** se analizaron 83 TCPH consecutivos realizados, en 81 pts ≤ 16 años, desde el inicio de la quimioterapia de condicionamiento hasta la recuperación de PMN (≥ 500 mm³ por 48 hs consecutivas). No se utilizó descontaminación selectiva gastrointestinal (DSGI) universal (U) para bacilos gramnegativos aerobios (BGNA), se utilizó aciclovir como profilaxis U de herpes simplex y profilaxis con fluconazol solo en pacientes colonizados con *Candida no krusei*. Los episodios infecciosos (EI) se clasificaron según IDSA 1990 (JID : 1990; 161 p397-401). **Resultados:** Características demográficas: promedio edad 7.8 años (rango 0-16), sexo masculino 53 (64%), promedio días de neutropenia 16.6 (rango 6-41), enfermedades de base: oncohematológicas 56 (67%), tumores sólidos 25 (30%), otras 2 (2.4%), tipo TCPH: autólogos = 33 (40%), alogénicos = 50 (60%) 7 (14%) no relacionados. Se utilizó Anfotericina B en forma empírica en 33 (40%) TCPH. De los 83 TCPH, 4 (5%) no tuvieron EI. En los 79 restantes se detectaron 88 EI de los cuales 34 (39%) fueron microbiológicamente documentados (MD), 15 (17%) clínicamente documentados y 39 (44%) probables infecciones. De las 34 MD, 13 (38%) fueron bacteriemias (B) sin foco clínico (FC), 10 (29%) fueron B con FC y 11 (32%) fueron FC sin B. De las 23 B se aislaron 29 gérmenes: cocos grampositivos (CGP) 18 (62%), 8 (27.5%) relacionadas a catéter (RC), BGNA 9 (31%), levaduras (L) 1 (4.5%) y otros 1 (4.5%). Fallecieron 2 (2.4%) pacientes de EI MD (1 BGNA, 1 L). **Conclusiones:** 1) a pesar de no utilizar DSGI para BGNA, las B por BGNA (31%) fueron similares a las producidas por CGP (34%) no RC, 2) con nuestra estrategia de prevención antimicótica la frecuencia de infección fungica invasiva MD fue baja (1.2%), 3) la mortalidad por EI MD fue baja (2.4%).

CULTIVOS DE CELULAS ENDOTELIALES DE VENA UMBILICAL (HUVEC) PARA EXPANSION DE CELULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS (CPH) O 57

Etchegoyen O*, Morales V*, Bordone J*, Narbaitz* M, Milone* J.
*ITMO. Instituto de Trasplante de Médula Ósea. La Plata.
*I.I.HEMA. Mariano Castex. Academia Nac. de Medicina

La expansión del número de CPH provenientes de sangre de cordón umbilical es una necesidad para permitir el acceso al trasplante de pacientes de peso mayor a los 30 kg.

La expansión plantea como requerimiento la existencia de células estromales que actúen como soporte.

El objetivo de este trabajo fue generar cultivos HUVEC en monocapa para su utilización como sustrato de la CPH a expandir.

Se efectuó la extracción de la sangre contenida en la vena umbilical, post alumbramiento, y se lavó en 3 oportunidades con medio de cultivo (RPMI 1640) frío; se colocó una solución de tripsina-EDTA al 0.25 % en el interior de la vena umbilical, se ocluyeron ambos extremos del cordón, y se incubó 15 min. a 37°C. Se detuvo la acción de la enzima con el agregado de suero bovino fetal (SBF). Las células obtenidas fueron criopreservadas en N₂ líquido. Antes de cultivarlas fueron descongeladas y lavadas 3 veces con medio de cultivo, contadas, ajustadas a una concentración de 1×10^6 , sembradas en micro-pocillos de plástico pretratados con colágeno (3 mg/ml) y colocadas en cultivo con medio RPMI 1640, a 37°C, con 5 % de CO₂ y 100 % de humedad.

A los 17 días de cultivo se observó la presencia de una monocapa de células fusiformes cubriendo la totalidad de la base del pocillo. La determinación del marcador von Willebrand mostró un resultado positivo lo cual caracteriza a células de estirpe endotelial. El marcador CD 34 fue negativo.

Se demostró la generación de cultivos de células HUVEC en monocapa que permitan su empleo como soporte en protocolos de expansión de CPH.

INFECCIÓN POR HEPATITIS B (HBSAG) O HEPATITIS C (HCV) EN RECEPTORES Y DONANTES DE TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA. O 58

Brioschi S., Altclas J., Milovic V., Jaimovich G., Listello V., Drellichman G., Requejo A., Garate G., Feldman L.
ICTEM, Htal Alemán, Fundación Favaloro, Corp. Médica de Gral San Martín, Buenos Aires

En el trasplante de médula ósea, las complicaciones hepáticas son causa de mortalidad en 4-15% de los pacientes (ptes). Los portadores de infección HBV/HCV pretrasplante, presentan riesgo de reactivación de la hepatitis y falla hepática. Desde octubre de 1993 a enero 2003, de un total de 325 ptes sometidos a trasplante (autólogo 160 y alogénico 165) presentaron serología pretrasplante positiva para HBV/HCV 27 (8.3%) ptes. De 165 donantes, 2 presentaron serología positiva. Para un análisis retrospectivo de su evolución se los dividió en 3 grupos, de acuerdo a su status serológico: a) ptes HbsAg +: 5 ptes (1.5%). Dos de 5 presentaron reactivación con viremia positiva. Fueron tratados con lamivudine, presentando progresión y óbito por falla hepática uno de ellos. b) HbsAg -, anticore +: 11 ptes (3.35%). Un pte presentó reactivación. c) ptes HCV +: 8 ptes (2.46%) con carga viral negativa en 6. Uno de ocho ptes presentó reactivación. Ninguno de los receptores de donantes HBV/HCV positivos presentó complicaciones hepáticas ni hepatitis.

Cuatro de 27 pacientes presentaron reactivación de su hepatitis HBV o HCV, la que fue de curso benigno, salvo en un caso. Los 4 ptes habían sido sometidos a un trasplante alogénico.

No se observó una incidencia mayor de complicaciones hepáticas. En base a estos datos consideramos que los ptes HBV/HCV positivos pretrasplante son elegibles para este procedimiento, requiriendo un monitoreo periódico a lo largo del trasplante y del periodo de recuperación inmunológico postrasplante.

EFFECTO DEL TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS SOBRE LA CAPACIDAD ANTIOXIDANTE Y SU CORRELACIÓN CON LA TOXICIDAD DEL PROCEDIMIENTO

O 59

Marín G.H., Tournier H., Klein G., De Bonis A, Mendez C, Urrutia MI, Saba S, Cánepa C, Mordujovich P.
CUCAIBA - Fac. de Cs. Médicas UNLP.

Introducción: El régimen de acondicionamiento del trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (TCPH) es responsable de una toxicidad directa sobre distintas células del organismo, y de un efecto indirecto menos conocido debido a generación de radicales libres. **Objetivo:** Evaluar la capacidad antioxidante del suero (CAS) de pacientes sometidos a TCPH en distintas etapas del trasplante. **Pacientes:** Ingresaron al estudio 63 pacientes sometidos a TCPH [37 Trasplantes Autólogos (Auto) y 26 Trasplantes Alogénicos (Alo)] entre Enero 2001 y Marzo 2003. **Diseño y Método:** Estudio Prospectivo, Descriptivo/Analítico. De cada paciente se obtuvieron muestras de suero los días -7; 0; +7; +14; +21 y +28 del trasplante. A cada una se le realizó un test de "Capacidad Sérica de Reducción de Hierro Férrico" (CSRHF) que utiliza con 20 mmol/L de $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ + buffer acetato a pH 3.6 (3.1g $C_2H_3NaO_2 \cdot 3H_2O$) + solución buffer $C_2H_3O_2$ + 10 mmol/L TPTZ en HCL, formándose así complejos Fe^{III} -TPTZ. Agregando 10 ml de suero del paciente, se permitirá o no su reducción a la forma ferrosa Fe^{II} generando cambios de coloración leídos a una long de onda de 593 nm, en espectrofotómetro de masa. Para el análisis estadístico comparativo entre los días post-TCPH se utilizó el análisis de la Varianza (ANOVA) y para la comparación entre grupos, el test de Mann-Whitney (Wilcoxon). **Resultados:** Fue observada una reducción altamente significativa ($p < 0.00001$) del poder antioxidante del suero en los días +7 y +14 en ambos grupos con una recuperación en el día +28. Si bien no se hallaron diferencias significativas entre TCPH Auto y Alo, en un subgrupo de pacientes con TCPH alogénico se observó un notable descenso del CSRHF. Todos esos pacientes desarrollaron EICH. **Conclusiones:** La CSRHF se reduce notablemente en las primeras semanas de TCPH, comenzando su recuperación el día +28. Esto haría racional suplementar la dieta o la NPT, con el fin de evitar la toxicidad por radicales libres. Una reducción severa e inusual, por debajo de la media esperada, podría potencialmente predecir la aparición de EICH en aquellos pacientes sometidos a TCPH alogénico.

IMPACTO DEL TIEMPO DE CLAMPEO DEL CORDÓN UMBILICAL EN EL RECIÉN NACIDO

O 61

Moirano M., Marín G.H., Fazio P, Luna R., Vita C, DeNegro L, Puyzillou M, Urrutia MI, Cesare O, Gelemur M.
HIGA San Martín, La Plata, Buenos Aires

Introducción: Existen opiniones encontradas respecto a las consecuencias del clampeo temprano o tardío del cordón umbilical. **Objetivo:** Evaluar las consecuencias para el recién nacido, del tiempo en que se realiza el clampeo de cordón umbilical. **Pacientes:** Se incorporaron al estudio aquellas mujeres embarazadas a término que no tuvieran patología conocida previa y quienes se les realizó un parto normal con un recién nacido con un peso >2500 gramos. Doscientas (200) gestantes y sus niños fueron incluidos en este trabajo. **Método:** Ensayo Clínico Prospectivo, No Randomizado. Se evaluaron el Hematocrito (Hto) y Hemoglobina (Hb) de la Madre; Hto y Hb del Cordón umbilical, Hto y Hb del Recién Nacido (extraídos por punción del talón al 3er día de nacido, en el momento de realizar el screening neonatal), la edad gestacional y el peso del recién nacido. Se establecieron 2 grupos de acuerdo al momento en el cual se realizó el clampeo del cordón (objetivado en sala de parto por una planilla de registro destinada para tal fin. Se estableció como clampeo temprano al realizado dentro del minuto de producido el nacimiento, y clampeo tardío el efectuado a los 3 minutos o +. Los métodos utilizados fueron el test de student y el de Mann-Whitney. **Resultados:** Los resultados obtenidos se muestran en esta tabla:

Variable de estudio	Clampeo Temprano	Clampeo Tardío	p valor
Hcto Madre	34.17 ± 3.06	34.52 ± 5.36	0.27
Hb Madre	11.61 ± 1.13	11.74 ± 0.96	0.37
Hto Cordón	46.05 ± 5.39	46.43 ± 4.45	0.59
Hb Cordón	16.51 ± 4.14	16.27 ± 2.13	0.79
Hto RN	44.94 ± 9.01	54.39 ± 5.30	0.00027
Hb RN	14.63 ± 3.45	19.20 ± 2.27	0.00014
Edad Gestacional	39.25 ± 0.99	39.42 ± 0.93	0.21
Peso Recién Nacido	3440.2 ± 400.02	3360.41 ± 387.47	0.15

Como se observa en la misma, los grupos fueron semejantes respecto a todas las variables maternas, de cordón y de peso del recién nacido, existiendo una diferencia significativa entre ambos grupos respecto a los valores del Hto y Hb en los niños nacidos. **Conclusión:** Los resultados de este estudio mostraron cifras estadísticamente mayores de Hto y Hb en aquellos recién nacidos en los cuales el clampeo de cordón se realizó con posterioridad a los 3 minutos del nacimiento.

PREVALENCIA DE ANEMIA AL INICIO DEL EMBARAZO : PREVALENCIA, CAUSAS, Y DETERMINANTES NUTRICIONALES.

O 60

Marín Gustavo H., Rubbo S., Andrieu K, Córdoba S, Paolillo V, Urrutia MI, Tanoni G, Lovisuto M, Gelemur MA.
HIGA San Martín-La Plata.

Introducción: La anemia del embarazo se establece a partir de 2do trimestre. La anemia presente al inicio de la gesta, es menos conocida. **Objetivo:** Establecer la prevalencia de anemia en el primer trimestre del embarazo, y detectar las causas y los factores ligados a su presentación. **Pacientes y Métodos:** Entre Enero/Diciembre 2002 se incorporaron a un estudio prospectivo 125 embarazadas en el inicio de su gesta. Se realizó encuesta social, nutricional, hematológica, dosajes de folsato, vit.B12 y estudio ferrocénico completo. Se determinó índice de Masa Corporal (IMC) y Status de Rosso Madrona, y composición de la dieta (Carbohidratos, proteínas, lípidos, calcio, hierro y Fe hémico). Con un valor de corte de Hto < 11.0g/dl se constituyeron 2 grupos (anémico y normal). Se estableció un análisis estadístico para determinar el promedio, desvío estándar, varianza, aplicando el test de Student y Mann-Whitney para establecer significancia de cada variable para causar de anemia. **Resultados:** Se detectó una prevalencia de 26.4% de anemia al inicio del embarazo. Las causas directas se observan en la tabla siguiente:

Parámetro	Anémicas	Normales	p valor
Hcto	31.78 ± 3.16	37.44 ± 2.78	0.0005
Hb	9.65 ± 0.88	12.42 ± 0.99	< 0.0001
GR	3.39 ± 0.44	4.17 ± 0.40	< 0.0001
Fonemia	42.06 ± 22.94	79.13 ± 29.39	< 0.0001
Transferrina	272.14 ± 67.32	263.89 ± 10.35	0.4116
Saturación	19.42 ± 39.846	24.58 ± 6.28	0.0127
Ferritina	18.62 ± 32.41	53.07 ±	0.0006
Receptor Soluble Transf.	27.82 ± 11.78	30.91 ± 18.96	0.4768
Folsato	1.62 ± 0.126	3.79 ± 1.94	< 0.0001
Vit.B12	245.11 ± 87.15	257.01 ± 111.34	0.5713
IMC	21.85 ± 5.97	24.02 ± 3.63	0.0045
Ingresos \$\$\$	340.58 ± 164.99	763.07 ± 250.65	0.0005
Kcal	1846.82 ± 650.87	2592.42 ± 590.13	0.0045
Proteínas	15.23 ± 3.21	27.82 ± 5.49	0.0014
Calcio	396.34 ± 217.28	530.13 ± 212.68	0.0490
Hierro	12.32 ± 5.88	27.57 ± 7.74	0.0002

Los valores ferrocénicos, folsato, ingesta calórica, proteica, hierro, IMC e ingresos mensual familiar en S. resultaron elementos altamente significativos para predecir anemia del embarazo. **Conclusiones:** La prevalencia de anemia al iniciar la gesta fue 26.4%. Al aumentar el requerimiento de nutrientes a partir del 2do trimestre, las consecuencias tanto para madre e hijo podrían ser graves. Será necesario considerar este aspecto, para elaborar un programa destinado a evitar las mismas. Este trabajo aporta datos respecto a las causas y los factores intervinientes que servirán para el diseño de un programa de asistencia que asegure una cobertura social y sanitaria adecuada.

TRIPLICACIÓN DE GENES α EN PORTADORES β TALASÉMICOS

O 62

Bragos J., Noguera, N; Raviola, M; Rodríguez, J; Milani, A.
Área Hematología, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Universidad Nacional de Rosario, Argentina.

La β talasemia (Th) es una alteración genética que conduce a un desbalance en la relación de cadenas α /no α , el cual es el principal responsable de la fisiopatología de esta enfermedad. Cuando coexiste alteración en el número de genes α , el fenotipo clínico y hematológico se ve afectado, disminuyendo ($-\alpha$) o incrementando ($+\alpha$) el grado de anemia. Evaluamos las modificaciones clínicas y hematológicas en pacientes portadores de β Th que presentaron asociación con triplicación de genes α . Estudiamos 109 sujetos diagnosticados como portadores de β Th por métodos convencionales. La presencia de la triplicación de genes α ($\alpha\alpha\alpha$ anti $^{3.7}$) se estudió en los individuos en los que el dosaje de Hb estuvo por debajo de 11 g/dl (varones y mujeres > 50 años) y por debajo de 10,5 g/dl (mujeres \leq 50 años y niños), estudiándose 48 individuos. La identificación del defecto molecular de beta talasemia se realizó mediante PCR-ARMS. La triplicación de genes α se llevó a cabo mediante PCR alelo específica. La asociación β Th heterocigota con triplicación de genes α ($\alpha\alpha\alpha$ anti $^{3.7}$) fue hallada en 2 pacientes de los 48. Se trató de un niño de 10 años (a) y de una mujer de 36 años (b), ambos de origen italiano. La mutación responsable de la β -talasemia en el caso (a) fue la β^+ IVS II-745 y en el caso (b) fue la mutación sin sentido CD39 (β^0). El fenotipo hematimétrico de los pacientes que presentaron asociación se desvió por debajo de los valores esperados para un portador de β Th. La anemia de estos pacientes corresponde a un fenotipo de talasemia intermedia.

ANÁLISIS DE LAS MUTACIONES PUNTALES DE LOS CODONES 12, 13 Y 61 DEL GEN NRAS EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS (SMD) O 63

Belli C¹, De Brasi C¹, Arrosagaray G¹, Flores G², Negri Aranguren P¹, Goldztein S², Bengio R¹, Larripa I¹.
Academia Nacional de Medicina¹, HGA. "Dr. Carlos G Durand"², "Hospital de San Martín"². Buenos Aires^{1,2}. Paraná². Argentina.

Los SMD comprenden un grupo heterogéneo de desórdenes hematológicos con riesgo de progresión leucémica. Las mutaciones puntuales de los codones 12, 13 y 61 del gen NRAS activan a la proteína constitutivamente; modificando la proliferación, la diferenciación celular y la apoptosis. Estas mutaciones se presentan con una frecuencia del 6-40%, dependiendo de la población analizada y del método utilizado. Su relevancia pronóstico-clínica es contradictoria y se debe a la disparidad de las series publicadas.

Objetivo: Evaluar la presencia de mutaciones en los codones 12, 13 y 61 del NRAS en pacientes con SMD primario al diagnóstico mediante Generadores de Heteroduplex (GH).

Se estudió la presencia de mutaciones en los codones 12 y 13 del NRAS en 57 pacientes (edad media: 59 años; M/F=28/29; media de seguimiento: 29,2 meses), clasificados según FAB (30 AR, 5 AS, 12 AREB, 4 AREBt y 6 LMMC), 42 de los cuales fueron estudiados también para la presencia de mutaciones en el codón 61. Se detectaron 5/57 (9%) pacientes (1/30 AR, 3/12 AREB, 1/6 LMMC) con mutaciones en el codón 12 (2 GGT→GTT, 2 GGT→GAT y 1 GGT→AGT), no observándose mutaciones en los codones 13 y 61. El seguimiento clínico de los pacientes ras(+) mostró que los 5 fallecieron, 4 de los cuales con previa evolución leucémica. Mientras que sólo progresaron 12/52 de los ras(-). La presente serie es la primera realizada utilizando GH y la frecuencia observada se encuentra dentro de lo publicado. Estos resultados preliminares indicarían que la detección de mutaciones en el gen NRAS podría ser un marcador molecular útil para identificar pacientes con riesgo de evolución.

COMPARACIÓN ENTRE TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA (TMO) Y TERAPIA INMUNOSUPRESORA (TI) EN NIÑOS CON ANEMIA APLÁSICA SEVERA (AAS) O 65

Bonduel M, Sciuccati G, Feliú Torres A, Figueroa C, del Pozo A. Servicios de Hematología/Oncología y Hemoterapia. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. JP Garrahan", Buenos Aires.

En niños con AAS el TMO con un hermano histoiéntico (HI) es el tratamiento de elección, siendo la TI la siguiente alternativa terapéutica. Se realiza un análisis retrospectivo entre mayo 1994 a marzo 2003, a fin de comparar la sobrevida de 35 ptes que recibieron TMO HI (21v, mediana de edad 11.1 años; AAS idiopática 32 ptes y post-hepatitis 3 ptes) y 25 ptes con TI (18v, mediana de edad 11.8 años, AAS idiopática 24 ptes y post-hepatitis 1pte). Se excluyeron los ptes con AAS constitucionales. El régimen condicionante fue ciclofosfamida (200 mg/kg/dosis) y globulina antilinfocitaria (GAL 90 mg/kg/dosis). 18 ptes tenían más de 20 transfusiones. 30 ptes (85.7%) mantenían una recuperación completa al año y 3 ptes con pérdida del injerto recibieron un 2º TMO. La TI empleada fue GAL (150mg/kg/dosis) y ciclosporina (9mg/kg/día). A los 12 meses, 8 ptes tuvieron respuesta parcial y 9 ptes una respuesta completa. Seis ptes recibieron un 2º curso de TI y 7 ptes requirieron TI prolongada. La probabilidad de sobrevida estimada a los 2 años no fue significativamente diferente comparando el grupo de TMO (87%, IC95%:68%-95%) y el grupo con TI (88%; IC95%:71%-96%) (log-rank test, p=0.967). A los 2 años se observó un Score de Lansky o Karnowsky >90 en 29 ptes (96.7%) post-TMO y en 14 ptes (66.7%) post-TI. En conclusión, si bien la probabilidad de sobrevida fue similar en ambas series, el grupo de TMO presentó un mayor porcentaje de niños con una recuperación hematológica completa y sostenida con la consiguiente mejor calidad de vida.

ANEMIA FERROPÉNICA CRÓNICA (AFC) COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE ENFERMEDAD CELÍACA (EC) SUBCLÍNICA O 64

Shanley CM, Stemmelin G, Ceresetto J, Rabinovich O, Gutiérrez M, Mendizábal G, Doti C, Schamun A, Bollero G, Díaz M, Schiel A, Bullorsky O.
Hospital Británico de Buenos Aires

En los pacientes adultos portadores de AFC refractaria de etiología no clara (18,7% en nuestra experiencia) debe considerarse el diagnóstico de EC asintomática. **Objetivo:** determinar la presencia de marcadores serológicos y posterior confirmación histológica de EC de presentación no clásica en pacientes (ptes) portadores de AFC de causa no clara y con escasa respuesta al tratamiento suplementario con hierro. **Material y métodos:** entre 1999 y 2001 se identificaron 43 ptes adultos (40 fem, 3 masc) portadores de AFC de causa no clara sin respuesta a tratamiento. Se consideró anemia a una cifra de hemoglobina < 11,5 gr/dl para mujeres y < 12,5 gr/dl para varones. El screening para EC consistió en la determinación de anticuerpos antiendomiso (aEM) consistió en la determinación de anticuerpos antiendomiso (aEM) IgG e IgA, antigliadina (aG) IgG e IgA y Transglutaminasa Tisular (TT). Se realizó dosaje basal de vit. B12 y ácido fólico (por radioensayo por competición proteica). **Resultados:** en 9 de 4 ptes. (20,9%), edad promedio 38,4 años (21-52) y sexo femenino, los test serológicos fueron positivos. Los tres métodos mostraron alta concordancia, siendo la TT positiva en todos los pacientes, aEM en 8 de 9 y aG en 7 de 9. La hemoglobina de la primera consulta fue de 9,7 gr/dl (7,7-11,2). Todos los ptes tenían ferritina baja e imagen periférica de anemia ferropénica. Presentaron déficit asociado de ácido fólico 5 de 9 ptes, de vit. B12 2 de 9 ptes y de ambos 1 de 9 ptes. Sólo un pte manifestó en el interrogatorio dirigido la presencia de diarrea moderada ocasional. ocho de 9 ptes fueron sometidos a biopsia endoscópica de intestino delgado con forma de múltiples muestras siendo positivas para EC en todos los casos. Aquellos ptes. con confirmación histológica y que aceptaron iniciar dieta libre de gluten (3/8) mostraron normalización de la anemia. **Conclusión:** la EC asintomática es una causa relativamente frecuente de anemia en pacientes con anemia ferropénica crónica de etiología no determinada. Los test serológicos tuvieron coincidencia con el estudio anatomopatológico de las biopsias endoscópicas múltiples. La incidencia es mayor en el sexo femenino. En toda anemia ferropénica crónica de causa no clara, debería considerarse la posibilidad de EC subclínica e incluir rutinariamente su búsqueda serológica. la anemia ferropénica crónica asociada a EC responde a la dieta libre de gluten.

MEJORÍA EN LA SOBREVIDA DE NIÑOS CON ANEMIA APLÁSICA ADQUIRIDA SEVERA (AAAS). EXPERIENCIA DE 20 AÑOS EN VARIAS INSTITUCIONES. O 66

Drelichman G, Freigeiro D, Basask N, Aversa L, Schwalb G, Jaén R, Altclas J, Jaimovich G, Milovic V, Feldman L, Listello v Picón A, Ramos A., Kohan R, Veber S, Graciela E, Sosa M, Senosiain L, Arbesú G, Gonzalez G, Kusminsky G.
Htal de niños "R Gutiérrez", "P de Elizalde", "P G. Posadas", ICTEM y A. Fleming, BS As; Htal Notti, Mendoza. Argentina

Objetivo: Evaluar los resultados y las complicaciones de la Terapia Inmunosupresora (TI) y el TMO en AAAS. **Material y método** Ingresaron 62 pac < 18 a, con diag de AAAS. TI: Desde 05/83 a 01/03 ingresaron 45 pac, con diagnóstico de AAAS, x edad al diagnóstico: 9.2 a, Tiempo x entre diagnóstico y el comienzo del tratamiento: 3.3 meses. En 4 pac, que no respondieron a la TI, se realizó TMO. TMO: desde 04/ 94 a 01/ 03 ingresaron 17 pac<18 años edad x al TMO 13.6 a, Tiempo x del diagnóstico al TMO: 6.7m, x de Transfusiones previas al TMO: 44, Régimen Condicionante: GAL- CFM. Profilaxis EICH: CSA+ MTX.

Resultados de TI (x seguimiento: 75 meses)

Pac: n	Sobrevida	Mortalidad	2 Ciclo	Recaída
TI	22	19	11	5
	53.6%	46.3%	24.4%	11.1%

Resultados de TMO: (x seguimiento: 62.4 meses)

Pac: n	Sobrevida	MRT	Falla Engraftment
TMO	13	4	1
	76.4%	23.5%	(7.6%)

Discusión: Estos resultados (TI + TMO: SV:60%) confirman una franca mejoría en la sobrevida de los niños con AAAS. El tratamiento más eficaz fue el TMO (SV: 76.4%). La TI logró buenos resultados: (SV:53.6%). El 49% de los pac logró independencia de requerimientos de transfusiones. 11 pac (24.4%) realizó 2 ciclos de TI y logró en el 50% de los casos RB y 5 pac (11.1%) recidivaron tardíamente (x 3.7a). Un solo pac (2.2%) con TI, presentó enfermedad clonal secundaria (Mielodisplasia).

ATR-16 DEBIDO A UNA ANOMALÍA CROMOSÓMICA COMPLEJA. O 67

Gallego M., Zelaya G., Feliu A., Rossetti L., Bacino C, Barreiro C. *Laboratorio de Citogenética - Servicio de Genética - Servicio de Hemato-Oncología-Hospital de Pediatría «Prof Dr J.P. Garrahan» - Cátedra de Genética y Biología Molecular FF y B UBA. Baylor College of Medicine, Houston, Texas.*

Existen dos síndromes de β talasemia asociadas a retardo mental (RM) ATR-16 y ATR-X. El ATR-16 se debe a rearrreglos cromosómicos que delecionan genes globinas y otros que mapean en el brazo corto del cromosoma 16. Existen aproximadamente 15 casos de ATR-16. Presentamos un niño con ATR-16 debido a un rearrreglo complejo que involucra una deleción 16p13.3 y duplicación 16qter. La evaluación clínica mostró frente amplia, hipertelorismo, iris estrellado, estrabismo, nariz ancha, labios finos, micrognatia, talipes equinovarus y cifosis debido a hipoplasia de T-12-RMN: atrofia cerebral. Fondo de ojo: hipoplasia de papila. Estudios hematológicos: anemia microcítica/hipocrómica, hierro normal. Se detectaron células con inclusiones de HbH. El estudio molecular mostró la mitad de la dosis de los genes β globina. El análisis citogenético mostró un complejo rearrreglo del cromosoma 16. La técnica de FISH permitió interpretar el cariotipo como: 46,XX,add(16)(p13).ish der (16)t(16;16)(p13;q22)(WCP16+, inv16-,tel16p-,tel16q++). Microsatélites revelaron el origen materno del 16 anormal. Las sondas subteloméricas detectaron este nuevo caso de ATR-16. Los hallazgos del iris estrellado y la vértebra anormal, no descritos antes, contribuirían a una mejor descripción clínica de ATR 16. Se destaca la importancia de un screening para β talasemia en todo paciente con moderado RM, fenotipo de ATR-16, anemia microcítica/hipocrómica e hierro normal.