

IIOLI01

CUANTIFICACIÓN DE CADENAS LIVIANAS LIBRES (CLL) E INMUNOFIJACIÓN (IF) EN EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE (MM) TRATADOS CON ALTAS DOSIS DE MELFALAN Y AUTO-TMO.

Barzón S., Bonini C., Ortiz V., Arevalo M., Balseiro M., Lavarda M., Rizzi M., De Elias R, Kiener O, Jarchum G.
Sanatorio Allende. Grupo Estudio Enf. Linfoproliferativas, Córdoba

Introducción: El 96% de todos los MM liberan CLL; debido a la corta vida media en plasma (2-6 hs) éstas serían un buen marcador para evaluar respuesta precoz al tratamiento, remisión completa (RC) y recaída. **Objetivo:** describir la cinética de las CLL comparadas a la IF en el seguimiento de pacientes con MM que han recibido tratamiento. **Sujetos y Métodos:** se estudiaron 10 ptes (6F, 4M) (59±7 años) con MM (3 IgA/k, 2 IgA/I, 1 IgG/I, 3 IgG/k y 1 MMNSk) con una mediana de seguimiento de 18 meses. Estadios IIIA/IIIB 8/2. Tto: VADx3-4+melfalán 200mg/m2+auto-TMO. Al diagnóstico se realizó laboratorio completo, medulograma, IF (suero y orina) y CLL cuantitativas en suero por inmunoturbidimetría (FREELITE, The Binding Site), valor de referencia k: 3-19, l: 6-26, k/l: 0,3-1,7. **Resultados:** Al diagnóstico todos los pac. tuvieron rel. k/l alterada; mediana: MM(k) k/l= 24; MM(l) k/l= 0,04. La IF identificó banda monoclonal en todos excepto en el pte. con MMNS (k/l= 34). En 5 ptes. hubo remisión completa (RC) con normalización k/l a un tiempo mediana de 6 meses previos a la desaparición de la banda por IF. Un pte. recayó mostrando alteración k/l 4 meses antes de la IF+. Dos ptes. con RP y NR mantuvieron k/l alterada en el seguimiento. En 3 pac. se determinó k/l entre 8 y 15 días post-TMO observándose normalización de la rel. k/l en dos y franca disminución en otro con insuf. renal. El pte. con MMNS en RC muestra a la fecha cambios precoces de la rel k/l. **Conclusión:** en este estudio la cuantificación de CLL en suero permitió detectar respuesta temprana al tratamiento, RC y recaída, anticipándose a la IF. Permite además el seguimiento del paciente con MMNS.

IIOLI02

RESULTADOS PRELIMINARES DE UN TRATAMIENTO BASADO EN LA COMBINACIÓN DE ABVD Y RADIOTERAPIA RESTRINGIDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LINFOMA DE HODGKIN (LH) EN UNA INSTITUCIÓN.

Zubizarreta P., Vides Herrera M. S., Raslawski E., Rose A., Braier J., Chantada G. y Scopinaro M
Servicio de Hemato-oncología.Hospital de Pediatría Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

Objetivos: Evaluación prospectiva de resultados oncológicos y de toxicidad aguda y crónica en pacientes pediátricos con LH, tratados con régimen ABVD con o sin radioterapia según el estadio y la respuesta a la quimioterapia. **Pacientes y métodos:** Se reclutaron pacientes de 0 a 17 años con diagnóstico histológico de LH. El grupo favorable (Estadio I-IIA, sin enfermedad bulky, < de 4 áreas ganglionares, sin compromiso de hilio pulmonar) se trató con 4 ciclos de ABVD. El grupo intermedio (Estadios IIB y III, o I-III con enfermedad bulky no mediastinal, y/o > 4 áreas ganglionares,y/o compromiso hiliar pulmonar) se trató con 6 ciclos de régimen ABVD. El grupo desfavorable (Estadio IV y/o cualquier estadio con enfermedad bulky mediastinal) se trató con 6 ciclos de ABVD seguidos de Radioterapia en campos inicialmente comprometidos (21 Gy). En todos los grupos, si existía remisión parcial, se administraba 35 Gy en las áreas aún comprometidas más 21 Gy en el resto de los campos inicialmente comprometidos. Se evaluó prospectivamente la toxicidad hematológica, pulmonar, cardiológico y endocrinológica. **Resultados:** Entre septiembre de 2000 y octubre de 2004 se registraron 70 pacientes consecutivos con LH en el Hospital Garrahan de los cuales fueron evaluables 66. M:F: 1,75. Mediana de edad 10,6 (rango:3-17 años). Estadio IA 12,1%, estadio IB 1,5%, estadio IIA 38,3%, estadio IIB 16,7%, estadio IIIA 12,1%, estadio IIIB 9,1%, estadio IVA: 4,5%, estadio IVB 13,5%. Histología: CM: 40,9%, EN: 50%, PLN: 1,5%, HCRL: 3%, DL: 0%, Indeterminado 4,5%. Se agruparon 21 pacientes (31,8%) en riesgo favorable, 18 (27,2%) en riesgo intermedio y 27 (40,9%) en riesgo desfavorable. EL 95 % de los pacientes logró la remisión completa, 1,5% murió durante el tratamiento inicial y 3% evidenció enfermedad progresiva al finalizar el tratamiento. De los pacientes que alcanzaron la remisión completa 4,5% presentó recaída que fue exitosamente tratada en la totalidad de los casos, alcanzándose una segunda remisión de la enfermedad. Con una mediana de seguimiento de 22 meses, a los 4 años, la probabilidad de SLE y de SG fueron respectivamente de 0,89 (EE: 0,04) y 0,97 (EE: 0,02). Las probabilidades de SLE según el grupo de riesgo fueron de 0,92 (EE: 0,08) para el riesgo favorable, 0,82 (EE: 0,09) para el riesgo intermedio y 0,93 (EE: 0,05) para el riesgo desfavorable. La toxicidad hematológica aguda fue mínima, un 16% de los paciente (tratados con radioterapia en cuello) presentó hipotiroidismo subclínico, el 12,5% presentó toxicidad pulmonar que fue reversible en todos los casos. **Conclusiones:** Los resultados de este protocolo son excelentes y reproducen los mejores resultados reportados a la fecha con un riesgo mínimo de secuela a corto y largo plazo.

IIOLI03

TRATAMIENTO DEL LINFOMA HODGKIN (LH) CON ABVD Y RADIOTERAPIA SOBRE CAMPOS COMPROMETIDOS (RCC) CON CICLOS Y DOSIS DE ACUERDO AL RIESGO.

Zoppegno, L.; Gelemur, M.; Corrado, C.; Prates, M.V.; Giunta, M.; Cerutti, I.; Pavlovsky, M.; Pavlovsky, S. y miembros del GATLA,
Buenos Aires, Argentina.

Objetivos: 1. Evaluar el tratamiento (tto) combinado con ABVD más RCC en pacientes (ptes.) con LH sin tratamiento previo según grupo de riesgo. 2. Establecer la correlación entre IPI para LH y respuesta al tto. **Material y Métodos:** desde Diciembre 1996 a Marzo 2005 ingresaron 561 ptes, evaluables 477. Los de bajo riesgo (BR): I-II-IIIa sin enfermedad (enf) bulky recibieron 3 ciclos de ABVD+RT 25 Gy; y los de alto riesgo (AR): IIIB-IV, todos los estadios bulky y todos los BR que no alcanzaron la remisión completa (RC) luego de 3 ciclos recibieron 6 ciclos de ABVD+RCC 30 Gy. **Resultados:** a 5 años

N	RC(%)	RP	EP	Mu	%SLE	%SG
BR201	200(99)	-	-	1	90	98
AR276	241(87)	27	7	1	70	89
p	<0.001				<0.001	<0.001

Usando IPI para LH en 413 ptes

IPI	BR %	AR %	% RC	% SLE	% SG
0-1	56	44	96	88	98
2-3	37	64	89	74	91
≥ 4	3	97	89	60	73
p			0.020	<0.001	=0.004

Conclusiones: El protocolo combinado ABVD+RCC en 1ª línea es un esquema óptimo con baja toxicidad. El IPI se correlaciona en términos de RC, SLE y SG, mostrando una diferencia altamente significativa.

IIOLI04

TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE HODGKIN (LH) EN ESTADIOS AVANZADOS (EA)EXPERIENCIA DEL BALG.

Zerga M, Alfonso G, Tartas N, Santos I, Amoroso Copello M, Nucifora E, Fantí D, Arbelbide J, Korin J, Ferro H, Kusminsky G, Chacón M, Rainieri F, Vijnovich Barón A, Sánchez Avalos J.

El tratamiento de LH avanzado con esquemas como el ABVD produce RC en el 65% de los pacientes, por ello nuevos esquemas como el BEACOPP escalado (ESC) son empleados en diferentes ensayos clínicos en el mundo. En nuestro medio se emplea habitualmente el ABVD. Presentamos nuestra experiencia con ESC, según protocolo HD 99. Desde 4/99 a 11/03 se incluyeron 22 pacientes con LH: M:14, F:8; edad media 26,3 (18-58). Estadios: IIBX:9, III:6, IV:7. En los estadios III-IV síntomas B en 12/13 y en 8/13 enfermedad voluminosa (X). El HD 99 incluye: 2 cursos ESC y 6 baseline. Las dosis en el ESC son: VP16 200mg/m2, CFM 1250mg/m2, ADR 35mg/m2. El baseline: VP16 100mg/m2, CFM 650mg/m2, ADR 25mg/m2. Además se realizó RT en enfermedad X mediastinal. Evaluables para respuesta 20/22 pacientes. RC o Rcu 17/20 (85%). 2 pacientes tuvieron resistencia primaria y 1 paciente RP. 2 pacientes recayeron. Se efectuó TX en 4 pacientes: 3/4 están vivos en RC, 1/4 pérdida de seguimiento. 15 de 20 pacientes están vivos en RC. SV media 44 meses (19-74). Desde 1998 se trataron con ABVD 34 pacientes con EA, M:18, F:16. Edad media: 40,05 (17-73). Estadios: III:16; IV:18 X:5/34 B 16/34. Con ABVD 73% de los pacientes obtuvieron RC. Las causas para no dar ESC fueron: falta de Procarbazona en Bs.As., PS inadecuado o decisión del médico tratante. Por esto, no puede considerarse que este sea un grupo control; pero es interesante destacar que el 26,6% de los pacientes fueron resistentes a ABVD vs. 10% de resistencia primaria a ESC. Consideramos que ESC es aplicable en nuestro medio en instituciones de alta complejidad. Hasta la fecha no hemos visto segundas neoplasias o SMD en los pacientes con ESC.

EVALUACION MOLECULAR DE TELOMEROS EN LINFOMA DEL MANTO (LM).**IIOLI05**

Cottliar A¹, Pedrazzini E¹, Narbaitz M², Noriega MF¹, Slavutsky I¹.
 Deptos de Genética¹ y Patología². Instituto Invest Hematol, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires.

Los telómeros son esenciales para el mantenimiento de la integridad cromosómica y la capacidad replicativa de la célula. El LM representa el 3-10% de los linfomas no-Hodgkin, encontrándose asociado a la t(11;14)(q13;q32). En este trabajo se evaluó la longitud telomérica (LT) en células de médula ósea o ganglio de pacientes con LM. Se efectuó análisis citogenético y también FISH y PCR para el rearreglo ciclina D1/IgH. Se evaluaron 10 casos (8 varones; edad media: 48,5 años; rango: 31-83 años). La LT se evaluó mediante el análisis molecular de los fragmentos de restricción terminal (TRF). Como controles se utilizó: ADN de SP, línea celular K-562 y sangre de cordón umbilical (normales, positivo y negativo, respectivamente). Los pacientes presentaron una media de TRF de 4,41±0,26Kb, significativamente menor que la observada en los controles (8,5±0,5Kb) (p<0,001). Todos los casos fueron positivos por FISH (frecuencia media: 48,5%; rango: 4-92,9%). El 40% fue positivo por PCR. Los pacientes con alta frecuencia de FISH mostraron un solo pico de TRF (4,64±0,33Kb) y aquellos con menores valores tuvieron dos picos, correspondientes a los componentes normal (7,83±0,79Kb) y tumoral (4,54±0,51Kb). Nuestros resultados muestran una marcada reducción de la LT en LM y sugiere a los TRF como un marcador sensible de infiltración tumoral.

ZAP-70 COMO MARCADOR PRONÓSTICO EN LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC).**IIOLI06**

Gamberale R, Bezares F, Sánchez Avalos J, Quiroga M, Belaustegui S, Palacios F, Bengió R, Arrossagaray G, Cicchini S, Barragán C, Quiroga L, Palmer L, Díaz A, Giordano M.
 Laboratorio de Inmunología Oncológica, IIHEMA, Academia Nacional de Medicina, Hospital Churrucua-Bisca, Hospital Bernado Houssay, Hospital Alvarez, Policlínica Bancaria.

La LLC es una entidad clínica altamente heterogénea, por lo que resulta importante contar con parámetros de relevancia pronóstica desde el inicio de la enfermedad. Estudios recientes sugieren que la expresión aberrante de la proteína ZAP-70 en las células LLC constituye un factor pronóstico muy potente. El objetivo de este trabajo fue evaluar la expresión de ZAP-70 en células LLC por citometría de flujo y determinar si se asocia con un curso clínico desfavorable. Se estudiaron muestras de sangre periférica de 60 pacientes, en 52 de las cuales también se evaluó la expresión en membrana de CD38. Los criterios de positividad fueron: >7% de las células para CD38 y >20% para ZAP-70. De los 60 pacientes estudiados, 26 resultaron ZAP-70 negativos y 34 positivos. En 14 pacientes no se observó correlación entre ZAP-70 y CD38, siendo 12 ZAP-70⁺CD38⁻. En 29 pacientes evaluables se encontró que el 27% de los ZAP-70⁺ (4 de 14) requirió tratamiento antes de los 6 años de diagnosticada la LLC, mientras que en los ZAP-70⁻ el 67% (10 de 15) debió ser tratado (p<0,05). Teniendo en cuenta que la expresión de ZAP-70 no se modifica durante el curso de la LLC, nuestros resultados sugieren que la determinación de ZAP-70 por citometría de flujo puede brindar importante información pronóstica desde los estadios iniciales de la enfermedad.

TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC) CON FLUDARABINA ORAL (F) Y CICLOFOSFAMIDA (C). ESTUDIO MULTICÉNTRICO**IIOLI07**

Bezares RF, Carrasco A, Cavigliad, Jaidoplink N, Bahr D, Prates V, Díaz A, Rysser R, Garay G, Sotelo H, Lastiri F
 Grupos GATLA y LACOHG

Objetivos: Análisis preliminar de eficacia y toxicidad de FC. Comparación con un estudio previo con F monodroga.

Material y Métodos: Desde agosto de 2002 a marzo 2005, ingresaron 97 pacientes (p) con LLC vírgenes de tratamiento de Argentina, Uruguay y Perú; 81 fueron evaluados para respuesta y toxicidad: Edad: 64 a (44-81); varones = 43, mujeres = 38, Binet A = 14, B = 40, C = 27; b2m = 4,00 ug (1,3-9,2); LDH = 341 U/L (101-762); CD 38 Z al 10% = 26%. Hemograma a la inclusión: (Mediana (R)) Linfocitos: 32 x 10⁹/L (0,5-364), Hb: 120 g/L (50-164), plaquetas: 182x10⁹/L (10-364). Citogenética: Normal 814, +12 (1), del(6), del (12) (1) pérdida Y (1). La respuesta al tratamiento fue evaluada al final del 3er y 6to ciclo (c). Tratamiento: F (Schering) 40 mg/m²/día po x 3, C 600 mg/m²/iv día 1 c/28 d x 6c.

Resultados: Al momento de este análisis (junio '05), 65% (53 p) completaron 6 c y 35% (28 pts) han completado por lo menos 3 c. Respuesta: Respuesta Global: 91,3% = 74 p (RO: 37% = 30; RP: 54% = 44 p); Fallo de tratamiento: 9% = 7 p. fueron reportados 92 episodios de toxicidad hematológica y 12 episodios de infección grado 3-4 luego de 444 c. Fallecieron 9 p: 7 p, infección por neutropenia prolongada, 1 p Síndrome de Lisis Tumoral y 1 p Hemoptisis fatal relacionada con un Ca de pulmón. El Intervalo Libre de Progresión a 24 m fue: 85%, CI 95%, 76-94) y la Supervivencia Estimada resultó 86% a 5 24 m (CI 95%, 77-95). La mediana de supervivencia no se alcanzó en los respondedores (RP y RC).

Conclusión: 1) La combinación FC en primera línea de tratamiento en LLC es eficaz (91% de RG y 37% RC. 2) La toxicidad Hematológica fue el evento adverso más frecuente. 3) La respuesta al tratamiento FC en LLC es similar a lo reportado en la literatura y a pesar del corto seguimiento parecería superior al protocolo anterior con F monoterapia.

EVALUACIÓN DE LA SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN (SLP) EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC) SEGÚN EXPRESIÓN DE ZAP70 POR CITOMETRÍA DE FLUJO (CF).**IIOLI08**

Heller V, Rodríguez C, Balseiro M, Arévalo M, Lavarda M, Bisio L, Cobos A, Gallo M, Ryser R, DeLeón A, Rizzi M, Dubersarsky C, Laplagne A, Panero C, Basquiera AL, Minoldo D, Jarchum G.

Grup Est. Enf. Linfoproliferativas. Córdoba

Objetivo: Evaluar la SLP según nivel expresión ZAP70. **Materiales y Métodos:** Estudio de cohorte multicéntrico. Se analizaron 39 pacientes (ptes) con diagnóstico de LLC entre 1991-2005; edad media 63(36-81), 19 varones, 20 mujeres, E0/I 85%, EII/IV 15%; mediana de seguimiento de 832 días. Se evaluó edad, sexo, estadio, patrón infiltración (Plnf), tiempo duplicación linfocitaria (TdL), LDH, Linfocitos absolutos (Lab), morfología. El análisis de ZAP70 y CD38 se realizó por CF (corte ≥20%). ZAP70 inmunomarcación directa anti ZAP70 (clon 1E7.2)-PE, evaluando el % de positividad en base a la expresión de ZAP70 en células T de la muestra y en 12 adultos sanos (control normal). La SLP y la Supervivencia Global (SG) se analizaron por curvas de Kaplan Meier, la diferencia entre grupos se estableció por long rank test. **Resultados:** de los fp analizados, 7/14 presentaron Plnf difuso, 8/28 LDH aumentada, 4/22 TdL <12 meses, 4/39 Lab <50x10⁹/l, 1/39 morfología atípica, 4/19 CD38+. La mediana de SLP en el grupo ZAP70+ fue de 493d vs 3034d en ZAP70- (HR3,55; p0,0031). De los 13/39 ZAP70+ la mediana de SG fue de 3495 d y en el ZAP70- aún no fue alcanzada (HR 3,96; p0,3122) Todos los ptes. ZAP70+ tuvieron TdL <12m. De los 14 ptes. E0 ZAP70- en los 749d (mediana seguimiento) ninguno requirió tratamiento. **Conclusión:** La determinación de ZAP70 demostró valor predictivo sobre la SLP en este grupo de ptes.

REARREGLOS MOLECULARES (RM) DEL GEN BCL-2 EN LINFOMAS FOLICULARES (LF). SU ASOCIACIÓN CON PARÁMETROS CLÍNICOS.	IOLI01
<p>Noriega MF¹, De Brasi C¹, Narbaitz M², Rodríguez A³ y Slavutsky I¹. <i>Deptos. de Genética¹, Patología² y Oncohematología³, Instituto de Investigaciones Hematológicas «Mariano R. Castex», Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires.</i></p> <p>La t(14;18)(q32;q21) se encuentra asociada al 60-85% de los LF. Los RM más frecuentes son: MBR-IgH (60%) y mcr-IgH (25%). En el presente trabajo se evaluó la asociación de dichos RM con diferentes parámetros clínicos en 98 pacientes con LF al momento del diagnóstico: 43 mujeres y 55 varones, edad media: 52 años (rango: 29-82 años). El ADN genómico obtenido de sangre periférica y médula ósea fue analizado por PCR anidada y de larga distancia. Se observó una edad significativamente menor para los pacientes con el rearreglo MBR-IgH (50,6±12 años) respecto de mcr-IgH (57,9±12,1 años) y de los casos sin RM (59,2±12,5 años) (p<0,01). Se detectó una distribución similar de los puntos de ruptura en los grados 1 (MBR-IgH: 64% y mcr-IgH: 23%) y 2 (55% y 27%, respectivamente), en tanto que el 60% de los pacientes con grado 3a fueron BCL-2 negativos, con diferencias significativas respecto de grado 1 (p<0,02). No se observó asociación entre los RM y el FLIPI (Índice Pronóstico Internacional para LF). Nuestros resultados muestran asociación del punto de ruptura MBR-IgH con edad temprana de presentación de la enfermedad y de los casos BCL-2 negativos con las características histológicas de los LF.</p>	

LINFOMAS DE ORBITA. CARACTERÍSTICAS Y FACTORES PRONÓSTICOS EN 35 CASOS.	IOLI02
<p>Dres. Dragosky M., Alcaraz S., Annetta I., Devotto L., Luchetta P., Marquez M. <i>Servicio de Hematología, Hospital de Oncología María Curie. Buenos Aires.</i></p> <p>Los Linfomas extranodales representan el 20 al 40% de los Linfomas no Hodgkin (LNH). La localización en órbita comprende el 2 a 5% de las localizaciones extranodales y el 8 al 11% de los tumores de órbita. El objeto de este trabajo es la presentación de las características de una serie de pacientes y los resultados de la utilización de factores pronósticos para la evaluación de los mismos. Métodos: Se presentan 35 pacientes con diagnóstico de LNH de órbita, atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital María Curie, Bs.As, Argentina, desde 1991 a 2004. Resultados: El promedio de edad fue de 61.5 años (rango 23 a 95), relación masculino/femenino: 1.33. Todos los pacientes eran HIV negativo. Órbita izquierda: 54,28%, derecha: 37,14% y bilateral 8,5%. Localización en conjuntiva: 60%, palpebral: 31,4% y 8,5% en glándula lagrimal. Estadios: I: 37,14%, II: 42,85%, IV: 11,42%. El tiempo desde el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue mayor de 12 meses en el 64%. Los subtipos histológicos fueron: bajo grado 82,86%, alto 14,28% y sin tipificar 2,85%. De acuerdo al IPI 74,23% bajo, 14,3% bajo intermedio, 8,57% alto intermedio y 2,85% alto. La aplicación del Índice Pronóstico Internacional Modificado (MIPI, Miller et al, 1998) indicó los siguientes resultados: 54,28% fueron 0 y 1, y 45,71% >1. La LDH realizada en 28 casos, fue normal en 2, la b2M en 25 y normal en 21. El tratamiento fue quimioterapia en 23 casos, radioterapia en 22, en 5 como único tratamiento y en 17 luego de la QT. La supervivencia fue de 6 meses a 18 años, con un promedio de 4,93 años. En las localizaciones en conjuntiva todos alcanzaron remisión completa (RC) y el 10% falleció. En las localizaciones palpebrales el 82% alcanzó RC, y el 54,5% falleció, 27,2% en recaída sistémica. Conclusiones: La utilización del MIPI, con la inclusión del estadio II como factor pronóstico permite identificar 2 grupos con diferente localización y evolución. El MIPI bajo (0-1) se relacionó con la localización en conjuntiva (73,7%) con 21% de recaídas y 0% de fallecidos. El MIPI >1 se relacionó con la localización en párpado (43,75%), con 42,75% de recaídas y 8 fallecidos. La LDH y la b2M no resultaron factores pronósticos significativos.</p>	

LINFOMAS NO HODGKIN DE BAJO GRADO: (LNH-BG): TRATAMIENTO CON FLUDARABINA (F), MITOXANTRONA (N) Y DEXAMETASONA (D). EXPERIENCIA DEL GRUPO ARGENTINO DE TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA (GATLA).	IOLI03
<p>Díaz, L.; Rodríguez, A.; Bezares, R.; Milone J.; Palmer, L.; Corrado, C.; Milone, G. y miembros del GATLA. Buenos Aires.</p> <p>Introducción: el LNH-BG es una entidad caracterizada por su curso indolente y tendencia a las recaídas. En estadios avanzados, la mejor opción terapéutica no ha sido aún definida. Objetivos: evaluar tasa de respuesta, supervivencia libre de eventos (SLE) y supervivencia global (SG) en pacientes (pts) con LNH-BG tratados con FND al diagnóstico. Pts y métodos: análisis prospectivo de 43 pts evaluables con LNH-BG ingresados al protocolo 11-LBG-01 del GATLA, entre noviembre de 2001 y enero de 2005. Esquema: F 25 mg/m² días 1-3, N 12 mg/m² día 1 y D 20 mg, días 1-5; ciclos cada 28 días, por 6 ciclos. Resultados: edad (mediana): 52,5 años (29-79); sexo masculino: 26 pts. Treinta y cuatro pts (79%) presentaron estadio III-IV y 12 (28%), síntomas B. La histología más frecuente fue linfoma folicular grado I-II (65%). Treinta pts (70%) lograron RC, 10 (23%) RP, y 3 progresaron. La SLE y SG a 42 meses fue del 63% y 93%, respectivamente. La mortalidad relacionada al tratamiento fue del 2%. Conclusiones: FND constituye una estrategia de primera línea efectiva en pacientes con LNH-BG.</p>	

EVALUACION DE UNA SERIE DE PACIENTES CON LINFOMA MALT DE ORIGEN GASTRICO (LMG).	IOLI04
<p>Castro Ríos Miguel¹, Rodríguez Pelliza M¹, Escudero Bué P¹, Palacios F², Améndola R¹, Pedrazzini E², Slavutsky I², Zerbo O¹, Cabanes A¹, Kogan Z¹, Corti R¹. <i>Htal de Gastroenterología Bonorino Udaondo¹ y Academia Nacional de Medicina².</i></p> <p>Objetivo: Evaluación de LMG, diagnosticados en los últimos 5 años en un hospital de gastroenterología. Población: Se presentan 15 pacientes (p) con LMG, edad media 58,4 años (rango 40-90), 9 varones y 6 mujeres, con un tiempo medio de evolución al diagnóstico de 25,5 meses (1-84). Endoscopia: 8 p. con localización múltiple (en cuerpo y/o antro y/o en techo) y 7 p. con lesión única, en 12 p. úlceras, 5 con lesión infiltrativa, 5 vegetantes y 4 con nodularidad. HP (+) en 7/15. Citogenética en 8 p.: 5 con t (11;18), 1 con trisomías 3 y 18 y 2 normales. Inmunohistoquímica: CD20 y BCL2 (+), CD 5 (-). Citometría de flujo de biopsias gástricas: 3 con infiltración T, 2 normales, 2 con monoclonalidad B y 1 policlonalidad B. TAC: 3 p con infiltrados pulmonares y 2 con derrame pleural, 5 con ganglios (g) locales, 3 con g. retroperitoneales, 1 con g. inguinales, 2 con esplenomegalia, y 1 con nódulos hepáticos y ascitis. Biopsia ósea negativa en 12 p. Estadios: E1: 6, EII1:2, EII2: 2, EIII: 1 y EIV: 4. En 4 p. hubo compromiso de duodeno, 1 de colon, 1 de yeyuno, 1 de yeyuno-íleon y colon y otro de esófago, 3 p. con infiltración en pulmón y 2 p. en hígado. En 2 p. atrofia duodenal (diagnóstico de enfermedad celíaca simultáneo). Tratamiento: en 13/15 p. antibióticos (terapia triple), en 3 RT y en 7 QT (COP 3, CHOP 4, clorambucil 1y anti CD 20 en 3). Cirugía 1 paciente (Billroth2). Remisión completa (RC) 11/15. Remisión parcial 1. Resistente 1. Sin seguimiento 2 p. Tiempo a la remisión entre 1 a 11 meses. Recaída: 1p. (4 años post- CHOP). Recidiva del HP en 4 pacientes. Conclusiones: Se presentan 15 p. con LMG, 8 HP negativos, 5/8 con t (11;18), 4 de ellos en EIV (3 con infiltración de pulmón y 2 en hígado), en 4 compromiso de duodeno, 2 de delgado y 2 de colon. Con RC en 11/15 p., 1p. tuvo recaída post-CHOP y 1p. estaba transformado en LDCG.</p>	

LINFOMA NO-HODGKIN (LNH) ASOCIADO A LA ENFERMEDAD CELIACA (EC). EXPERIENCIA EN UN CENTRO DE REFERENCIA.

IOLI05

Rodríguez Pelliza M, Niveloni S, Cabanne A, Castro Rios M, Kogan Z, Mauriño E, Bai J.

Htal. de Gastroenterología «Bonorino Udaondo». Ciudad Autónoma de Bs. As.

Introducción: La EC, una enteropatía sensible al gluten, se encuentra asociada al desarrollo de LNH, principalmente un tipo específico conocido como linfoma T asociado a enteropatía (EATL). **Objetivos:** Evaluar retrospectivamente las características epidemiológicas, clínicas y anatomopatológicas de una población de pacientes con LNH y EC diagnosticados en un centro de referencia. **Resultados:** La revisión de historias clínicas permitió detectar 19 pacientes con diagnóstico preciso de LNH entre 1752 (1.1%) con EC, 11 mujeres, edad media 46 años (rango 28-68). El diagnóstico de LNH fue posterior al de EC en 11 pacientes, simultáneo en 6 y previo en 2 casos. En dos pacientes se demostró una asociación con yeyunoileitis ulcerativa. En 11 casos el LNH fue de tipo T, 10 con EATL (localizados 5 en yeyuno, 4 en íleon, 1 en duodeno) y 1 pac. con LNH hepato-esplénico gama -delta T. En 5 pacientes el LNH fue de tipo B con localización en duodeno, yeyuno, amígdala y estómago (2 del tipo MALT). En 2 casos el linfoma fue anaplásico localizados, en yeyuno y en ganglios mesentéricos. En LNH intestinales el diagnóstico fue por laparotomía en 15 (9 por obstrucción intestinal, en 2 por perforación, 1 por enterorragia y en 3 por masa abdominal). **Conclusiones:** El análisis de nuestra población de pacientes con EC demuestra que la mayoría de los LNH son de localización gastrointestinal (84%) y que el 58% son de estirpe T. Nuestros datos sugieren que la EC debe sospecharse y buscarse ante el diagnóstico de LNH gastrointestinal.

LINFOMAS T: PRESENCIA DEL VIRUS DE EPSTEIN BARR EN DOS POBLACIONES DE PACIENTES PEDIÁTRICOS Y ADULTOS.

IOLI06

Vijnovich Baron A, Chabay P, De Matteo E, Valva P, Preciado M.V. Centro de Patología. Clínica y Maternidad Suizo Argentina. Htal de Niños R Gutiérrez. Bs As. Argentina.

Introducción y objetivos: El virus de Epstein Barr (EBV) a sido vinculado principalmente a linfomas Hodgkin, algunos linfomas B y a linfoproliferativos en inmunosuprimidos. Su asociación con linfomas T es más discutida. Analizamos la participación del EBV en 2 poblaciones, pediátrica y adulta, de pacientes con linfoma T y correlacionamos su presencia con la sobreexpresión del gen supresor de tumores p53. **Material y métodos:** Hibridización *in situ* (HIS) para EBERs, e inmunohistoquímica para p53 en biopsias incluidas en parafina correspondientes a 24 linfomas T de adultos (10 periféricos NOS, 5 anaplásicos, 3 angioinmunoblástico, 1 asociado a enteropatía, 1 leucemia linfocítica de células granulares, 2 leucemia/linfoma T del adulto, 2 linfoblásticos) y 24 linfomas T pediátricos (7 anaplásicos, 16 linfoblásticos, 1 linfoma hepatoesplénico). **Resultados:** Presencia de EBV por HIS en 8/48 (16,7%) pacientes: 6/24 (25%) adultos y 2/24 (8,3%) pediátricos. La mayor asociación de EBV con linfoma T adulto, respecto de pediátrico, no mostró ser estadísticamente significativa ($P=0,2$; test exacto de Fisher). Sobreexpresión de p53 en 44/48 (91,7%) pacientes: 22/24 (91,7%) adultos y 22/24 (91,7%) pediátricos. Los 8 casos EBER+ fueron p53+. **Conclusiones:** 1) Encontramos asociación de linfomas T con EBV en el 16,7% de la población estudiada 2) los linfomas T de adulto (mayoría T periféricos) mostraron 25% de asociación con EBV a diferencia de los pediátricos (mayoría de precursores T) con sólo 8,3%, 3) la sobreexpresión de p53 sería una de las principales vías afectadas en la patogénesis de los linfomas T estudiados, 4) no se encontró asociación estadísticamente significativa entre la coexpresión de EBV y p53, 5) Además de la relación, ampliamente caracterizada, del EBV con los linfomas B, nuestros hallazgos sugieren una posible participación del EBV en la patogénesis de ciertos linfomas T.

LINFOMAS NO HODGKIN AGRESIVOS PRIMARIOS DE ANILLO DE WALDEYER: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN. EXPERIENCIA DEL GRUPO ARGENTINO DE TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA (GATLA).

IOLI07

Barreyro, P; Rodríguez, A; Corrado, C; Pavlovsky, S; Lastiri, F; Milone, G y miembros del GATLA. Buenos Aires.

Introducción: El anillo de Waldeyer (AW) es la localización inicial en 5-10% de los linfomas no Hodgkin (LNH) agresivos, y representa más del 50% de los linfomas extranodales de cabeza y cuello. **Pacientes y métodos:** Se analizaron retrospectivamente 39 pacientes (pts) adultos con LNH agresivos, primarios de AW, registrados en el GATLA entre 1977 y 2000. **Resultados:** edad (mediana) 51 años (28-88); 22 pts masculinos (56%). Compromiso de amígdala, faringe y base de lengua, 32 (82%), 6 (16%) y 1 (2%), respectivamente. El 80% (31 pts) presentaba estadio II. El estado funcional (ECOG) fue >1 en 10% de los casos (4 pts), y 25% (10 pts) presentó síntomas B. La histología más frecuente fue LNH difuso B de grandes células. Treinta pts recibieron quimioterapia, y 9 quimio-radioterapia combinadas; 89% de los pts utilizó antracíclicos. Treinta y dos (82%) obtuvieron remisión completa, 2 (5%) remisión parcial, 4 (10%) nula, y 1 pt falleció en inducción. La sobrevida global y libre de eventos a 10 años, fue del 58% y 52% respectivamente. **Conclusiones:** esta serie presenta las características clínicas y evolutivas de pts con LNH primarios de AW en nuestro medio. Los resultados con los tratamientos convencionales fueron satisfactorios, y comparables a los reportados en la literatura.

VALOR PRONÓSTICO DE LA EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA MUM1 EN PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO A CÉLULAS GRANDES-B.

IOLI08

García JJ, Basquiera AL, Grupe VM, Di Tada CE, Diller A de, Palazzo ED. Hospital Privado de Córdoba; Fundación para el Progreso de la Medicina, Córdoba.

Objetivo: Analizar el valor pronóstico de la expresión inmunohistoquímica (IH) de la proteína MUM-1 y la diferenciación en dos inmunofenotipos usando esta técnica en pacientes con Linfoma Difuso a Células Grandes B (LDCGB): centro germinativo (CG) y pos-CG. **Métodos:** En todos los casos el material diagnóstico fue inmunoteñido con el siguiente panel: CD10, bcl-6, MUM-1, CD20, Ki 67, CD3 y CD5. Linfomas CG fueron CD10+; CD10+/bcl-6+/MUM1-; o CD10/bcl-6+/MUM1-. Linfomas pos-CG se definieron como CD10/bcl-6+/MUM1+; o CD10/bcl-6/MUM1+. **Resultados:** Se estudiaron 31 casos (edad media 54 años), con una mediana de seguimiento de 2 años. El fenotipo fue CG en 14 casos y pos-CG en 17 casos. Los grupos fueron comparables en términos clínicos y de tratamiento. Hubo 10 muertes al seguimiento. Para el grupo CG y el grupo pos-CG la sobrevida libre de progresión (SLP) a 3 años fue de 63±13% y 23±17% respectivamente (HR 0,63; $p=0,43$); la sobrevida global (SG) a 3 años fue de 54±23% y 38±18% (HR 0,41; $p=0,14$). En cambio, entre pacientes con puntaje IPI 0-2 versus IPI 3-5 hubo diferencia significativa en SLP (HR 0,18; $p=0,0003$) y SG (HR 0,14; $p=0,0032$). **Conclusiones:** Si bien encontramos una tendencia en sobrevida a favor de aquellos casos que no expresan la proteína MUM-1, esto no alcanzó la precisión estadística y pronóstica de los factores clínicos (IPI).

<p>ANTICOAGULACIÓN ORAL (ACO) POR FIBRILACIÓN AURICULAR (FA), ¿PROTEGE A LOS ENFERMOS CON CÁNCER DE DESARROLLAR TROMBOEMBÓLISMO VENOSO (TEV)?</p>	<p>OH01</p>
<p>Cortés Guerrieri V, Fernández J, Ventura A, Turdó K, Casey M, Díaz L, Arís Canceleda ME. Centro Gallego. Ciudad de Buenos Aires</p> <p>Los pacientes con cáncer representan 15% a 20% de los nuevos casos de TEV en la población general. El cáncer en actividad incrementa el riesgo de TEV de 4 a 6 veces. Actualmente se considera a la ACO un tratamiento poco efectivo para el TEV en los enfermos con cáncer. Se desconoce su utilidad en la prevención primaria del TEV de pacientes con cáncer y ACO por FA. Desde mayo/2000 a junio/2005 fueron evaluados 994 pacientes (p) con ACO por FA, con un seguimiento medio de 2,10 años. De ellos, 63 p (edad media: 80,2 a, r: 68-93; M: 37, F: 26) presentaron 64 cánceres en actividad. Las localizaciones fueron: próstata 21 p, colon 11 p, mama 11 p, primitivo desconocido 5 p, pulmón 4 p, linfoma 2 p, SNC 2 p, mielodisplasia 2 p, mieloma 2 p y endometrio, laringe, vejiga, y estómago, 1 cada uno. La gran mayoría (60 de 64 cánceres - 94 % -) fueron diagnosticados durante el período de ACO por FA. Sólo 2 p (3,1%) padecieron TEV (1p primitivo desconocido y otra p con cáncer de mama. Concluimos que la incidencia de TEV es muy baja en nuestro grupo de enfermos. Probablemente, la ACO desempeña algún rol en la prevención primaria de TEV en esta cohorte de muy alto riesgo. La ACO en FA podría tener el beneficio secundario de prevenir TEV, y no debiera ser suspendida excepto contraindicación.</p>	

<p>ACTIVIDAD ANTI FACTOR Xa DE ENOXAPARINA EN MUJERES EMBARAZADAS CON ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS Y PERDIDAS EMBRIOFETALES.</p>	<p>OH02</p>
<p>Grand B.**; Ventura A.*; Quiroga Micheo E.*; Riveros D.*. Servicio de hematología CEMIC* y Consultorios de hematología clínica*, Buenos Aires Argentina.</p> <p>Objetivos: Evaluar el perfil de la actividad anti Factor X activado (Anti FXa) de enoxaparina durante el embarazo en mujeres con antecedentes de pérdidas embriofetales (PEF) asociadas a anticuerpos antifosfolipidos (aAF). Diseño: Retrospectivo, longitudinal. Material y métodos: Cuarenta mujeres (edad x 30 años) con PEF y aAF (anticardiolipinas y/o anticoagulante lúpico) fueron tratadas durante 49 embarazos con 40 mg de enoxaparina diarios y 100 mg de aspirina. La determinación de la actividad anti FXa se efectuó con sustratos cromogénicos (STA Rotachrom Heparin Stago). La muestra de sangre fue obtenida entre 3-4 hs. de aplicada la enoxaparina por vía subcutánea en forma regular durante el 1^{er}, 2^{do} y 3^{er} trimestre (T). Resultados: El nivel medio de la actividad anti-FXa fue, 1^{er}T: 0.34 UI/mL (rango: 0.30 - 0.42), 2^{do}: 0.33 UI/mL (rango: 0.28-0.44) y 3^{er}: 0.34 UI/mL (rango: 0.30-0.42). La diferencia no fue significativa entre los trimestres. El porcentaje de recién nacidos fue del 79% (39/49); todas las PEF (21% :10/49) fueron antes de las 10 semanas con un nivel medio de anti FXa de 0.34UI/mL (rango:0.32-0.41) sugiriendo otro factor etiológico como causa de la pérdida y no una falla terapéutica. Conclusiones: 1-Las mujeres embarazadas tratadas con enoxaparina 40 mg/d se encuentran en un rango apropiado de profilaxis. 2-Estos datos sugieren que el monitoreo de los niveles de anti FXa podría no ser necesario cuando se administra enoxaparina a dosis profilácticas. 3-El porcentaje de recién nacidos fue del 79%; las PEF fueron antes de las 10 semanas y con adecuados niveles de actividad anti FXa.</p>	

<p>HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA (HPTC) EN PACIENTES CON Y SIN SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO (SAF). CARACTERÍSTICAS Y EVOLUCIÓN POSTRATAMIENTO.</p>	<p>OH03</p>
<p>Colorio C, Rossi A, Martinuzzo M, Forastiero R, Puente D, Pombo G, Favalaro R. Fundación Favalaro. Buenos Aires.</p> <p>La HPTC se presenta en el 0,1-0,2% de los pacientes que desarrollan uno o varios episodios agudos de TEP. Conlleva alta morbimortalidad asociada. El tratamiento (TTO) consiste en la tromboendarterectomía pulmonar (TEMP), el trasplante de pulmón o tratamiento médico. Para evaluar el comportamiento y la evolución de la HPTC en pacientes con y sin SAF se analizaron todos aquellos estudiados en nuestra Institución (junio 1993-junio 2005). De los 41 pacientes pudieron evaluarse 38: 16 pacientes con SAF (GRUPO A) 9 hombres (H) / 7 mujeres (M), y 22 pacientes (GRUPO B, 6H/16M) con otras trombofilias (T) (12 pacientes) o sin T diagnosticada (10 pacientes). Resultados: media de edad de 41 años en el grupo A (24 a 65) y 50 años en el grupo B (24 a 71). Catorce/16 pacientes del grupo A (87%) y 15/22 del grupo B (68%) presentaron TVP. Seis/16 pacientes del grupo A (37%) desarrollaron trombosis en otros territorios, vs 7/22 pacientes del grupo B (32%). En el grupo A el 56% (9/16) fue sometido a TEMP de los cuales 7/9 (78%) están vivos. De los pacientes con SAF que recibieron TTO médico 3/7 (43%) continúan en seguimiento. El 59% (13/22) del grupo B fue sometido a TEMP, de ellos 8 (61%) pacientes están vivos. Seis de los 9 pacientes del grupo B (67%) que recibieron TTO médico, continúan en seguimiento. Conclusión: En nuestro centro 28/38 pacientes (73%) presentaron T positiva. La TEMP parece ser más eficiente que el TTO médico (> en pacientes con SAF), pero por el número reducido de casos no se alcanzó significación estadística. En los pacientes sin SAF no existieron diferencias en la evolución postratamiento.</p>	

<p>AUMENTO EN LA VELOCIDAD DE GENERACIÓN DE TROMBINA EN PACIENTES CON NIVELES ELEVADOS DE FACTOR VIII.</p>	<p>OH04</p>
<p>Duboscq C; Ceresetto J; Shanley C, Stemmelin G, Rabinovich O; Doti C; Castedo G; Melgar M ; Bullorsky EO. Hospital Británico de Bs AS.</p> <p>Niveles elevados de FVIII son considerados factor de riesgo para la trombosis, pero no está establecido el mecanismo fisiopatológico. Objetivo: investigar la capacidad de generación de trombina en pacientes (ptes) con un evento tromboembólico idiopático y niveles de FVIII elevados como única alteración plasmática. Población: Se evaluaron 32 ptes, menores de 55 años, con un evento tromboembólico en territorio venoso profundo (TVP) cuyo único factor trombofílico, genético o adquirido, fueron los niveles de FVIII mayores a 150%, determinados 3 y 6 meses después del evento. Fueron excluidos ptes con cáncer, hepatopatías, procesos inflamatorios y niveles de fibrinógeno plasmático > a 500 mg/%. Métodos: El FVIII fue determinado por método coagulable en una etapa y por el método cromogénico. Cuando la concentración superó el rango de linealidad del método se realizó la determinación en diluciones mayores de la muestra. Prueba de generación de trombina: Se realizó por la técnica manual de Hemker modificada en plasma pobre en plaquetas, iniciada con 15 mM de factor tisular recombinante (rTF) o actin FSL. Como control normal se utilizó un pool de plasmas normales con todos los factores de coagulación entre 92 y 112% y fibrinógeno entre 200 y 350 mg/% De la curva trombina vs tiempo se determinan cuatro parámetros: velocidad de generación (pendiente de la curva), pico máximo, tiempo en que alcanza el pico y el área bajo la curva (potencial endógeno de trombina total: PET). Resultados: La media de FVIII coagulable fue de 194±35% y FVIII cromogénico de 189±26%, no observándose diferencias significativas entre ambos métodos a los 3 meses. A los 6 meses, 6/32 ptes disminuyeron el nivel plasmático de FVIII pero fueron mayores de 150%. El resto de los factores de coagulación fueron. Los ptes mostraron una mayor velocidad de generación de trombina (1.2 veces la del normal), un mayor pico máximo (120 ± 25 nM de trombina vs 82 ± 12 nM) y un menor tiempo en alcanzar el máximo de trombina (1.8± 0.5 min vs 5± 2 min) pero no mostraron diferencias respecto al PET utilizando rTF como iniciador. El comportamiento fue similar cuando el proceso se inició con actin FSL. Los tres primeros parámetros correlacionaron con los niveles plasmáticos de FVIII. independientemente de la localización de la trombosis. Conclusiones: Los datos sugieren que los ptes con altos niveles de FVIII presentan una mayor velocidad de generación y un mayor pico máximo de trombina, lo cual podría conducir a formar una estructura de la red de fibrina con menor lisabilidad.</p>	

FACTORES PROCOAGULANTES EN PACIENTES CON CÁNCER.**OH05**Molnar S, Guglielmono H, Lavarda M, Rizzi Jarchum G
Servicio de Hematología. Sanatorio Allende. Córdoba

Introducción: Las complicaciones tromboembólicas son frecuentes en pacientes oncológicos. Las células tumorales activan directamente el sistema de coagulación a través de dos procoagulantes: factor tisular (FT) y procoagulante del cáncer (PC). Los objetivos fueron determinar los niveles de FT y PC en pacientes con cáncer y demostrar: si existe relación entre la presencia de los mismos y el origen del tumor, los estadios de la enfermedad, el tratamiento con quimioterapia; y si predisponen a desarrollar trombosis. **Material y métodos:** estudio de corte transversal. Se obtuvieron muestras de sangre de 58 pacientes con cáncer (19 mama, 14 pulmonar, 13 digestivo y 12 genitourinario) y 20 controles sanos. Se determinó FT y PC. Los datos se procesaron utilizando Chi2 y test de Fisher. **Resultados:** El FT estaba elevado en 72.4% de los pacientes versus 0% controles ($p < 0.01$). El PC estaba elevado en 88% pacientes versus 15% controles ($p < 0.01$). El grupo con cáncer genitourinario presentó valores más altos de FT y PC y fue el de mayor prevalencia de trombosis. Los pacientes bajo anticoagulantes orales tuvieron los valores más bajos de PC. Los valores de PC fueron 93% en estadios I/II versus 86% III/IV (ns) No hubo diferencias de la presencia de FT y PC entre los que recibían o no quimioterapia. **Conclusiones:** El cáncer se asocia a la presencia de procoagulantes. Los valores más altos se presentaron en el grupo genitourinario coincidiendo con mayor prevalencia de trombosis. Los valores de PC y FT no varían según el estadio tumoral y el tratamiento con quimioterapia en nuestro trabajo.

ANÁLISIS DEL GEN DEL FIX (FIX) Y MUTACIONES CAUSALES DE HEMOFILIA B (HB) EN ARGENTINA.**OH06**Radic CP, Rossetti LC, Candela M, Pérez Bianco R, Tezanos Pinto M, Larripa IB, De Brasi CD.
Instituto de Investigaciones Hematológicas Mariano R Castex, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires.

El objetivo de este trabajo es ajustar el procedimiento de análisis molecular exhaustivo del FIX y caracterizar el primer grupo de mutaciones de HB en Argentina. Mediante *screening* por CSGE de los 12 amplicones del FIX y secuenciación de DNA, fueron estudiados 6 casos (C): una delección pequeña, 3 mutaciones *missense* y 2 *nonsense*. **C1:** HB severa (HBs) (FIX:C<1ui/dl) con inhibidor neutralizante, presentó una delección intrónica g.118delGTTT, reportada 4 veces, que afecta un sitio de *splicing*. **C2:** HBs, con inhibidor, con patrón CSGE diferencial en el exón F asociado a dos cambios, uno tipo *missense* c.582G>A p.148Ala>Thr que corresponde a una variante polimórfica (Malmö, 33%) y el otro, la mutación causal *nonsense*, c.720G>A p.194Trp>Stop reportada 6 veces. **C3:** HBs sin inhibidor, presentó una mutación *missense* en el dominio catalítico, c.761G>A p.208Gly>Asp, reportada 2 veces con igual severidad. **C4:** HBs sin inhibidor, presentó una mutación *nonsense*, sobre un doblete CpG del dominio Gla, c.223C>T p.29Arg>Stop, reportada más de 50 veces. **C5:** HB moderada (FIX:C 1-5ui/dl) sin inhibidor, presentó una mutación *missense* en el dominio catalítico, c.1204G>A p.356Gly>Arg reportada 6 veces con igual severidad. **C6:** HB leve (FIX:C 5-40ui/dl) sin inhibidor, presentó una mutación *missense* en el dominio catalítico, c.1136G>A p.333Arg>Gln, en un sitio CpG y reportada más de 60 veces. El abordaje presentado permite el estudio molecular exhaustivo del FIX, para la provisión de información molecular importante en el diseño terapéutico y el asesoramiento genético de las familias afectadas.

TRATAMIENTO DOMICILIARIO CON FVII ACTIVO RECOMBINANTE (rFVIIa) EN PACIENTES CON HEMOFILIA E INHIBIDOR. EXPERIENCIA EN ARGENTINA.**OH07**Neme D, Candela M, Casinelli M, Pérez Bianco R
IIHEMA. Academia Nacional de Medicina. Fundación de la Hemofilia. Buenos Aires, Argentina

Introducción: El tratamiento de episodios hemorrágicos con rFVIIa en pacientes con hemofilia e inhibidor fue introducido en la Argentina en el año 2000, para la modalidad del tratamiento episódico y en cirugía. En el 2002 se iniciaron programas de educación para pacientes y familiares para estimular el tratamiento domiciliario con rFVIIa. **Materiales y métodos:** se evaluaron 29 pacientes con hemofilia severa e inhibidor, entre enero de 2003 y julio de 2004. Se realizaron estudios farmacocinéticos previos. Los pacientes debían disponer de un stock domiciliario e iniciar el tratamiento en forma precoz. Dosis adultos: 90 µg/kg c/2-3 hs; niños, 100-300µg/kg c/1-1,30 hs. Número de dosis: 1-4/día. **Resultados:** se analizaron 278 episodios hemorrágicos. 269 (97%) fueron hemartrosis o hematomas musculares, 9 (3%) hemorragias mayores. El número de dosis/día promedio de rFVIIa fue de 2,5 (1-4). La dosis promedio en adultos fue de 97µg/kg y en niños 133µg/kg. El 7% de los episodios hemorrágicos necesitaron más de un día de tratamiento. Se observó respuesta eficaz completa en el 48% de los episodios, respuesta eficaz parcial en el 38% y respuesta ineficaz en el 14%. **Conclusiones:** en nuestro Centro se demostró eficacia del tratamiento en el 86% de los episodios. El tratamiento domiciliario con rFVIIa permite un mejor manejo de la hemorragia y menor consumo de rFVIIa.

TELANGIECTASIA HEMORRAGICA HEREDITARIA CON NECESIDAD DE TRANSFUSIONES. IMPACTO DEL DANAZOL EN 25 ENFERMOS CON SEGUIMIENTO PROLONGADO.**OH08**Femández Riveros D, Dupont J, Garay G, Campestri R, Garate G (h), D'Antonio C, Grand B y Cacchione R.
Servicio de Hematología y Hemoterapia. CEMIC. Ciudad de Buenos Aires. Argentina.

La Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (TTH) es una enfermedad rara de herencia autosómica dominante y hemorragias, de las mucosas de nariz y tubo digestivo con tratamiento poco efectivo. El objetivo fue valorar la utilidad del andrógeno Danazol (Dz) para disminuir el sangrado y el consiguiente requerimiento transfusional (RT). Fueron evaluados 25 pacientes (p) con RT y seguimiento (S) prolongado, tratados con Dz 400- 600 mg/ día por 3 meses y luego con 200-400 mg/d como mantenimiento. Antes de Dz, la edad media (x) fue de 49 a (18-76a), relación M:F de 14:11 y el RT x de 17.4 unidades (Us)/a (2- 66) de GRD. Todos los p tuvieron epistaxis y sangrado oral y en 15 p se efectuó endoscopia digestiva alta con detección de sangrado activo en 5. Dos p tenían familiares con hipertensión pulmonar, 1 p presentó angioma cerebral y 1 fistulas AV pulmonares. Todos los p recibían hierro y en 17/25, el Dz fue el primer tratamiento recibido con intención anti-hemorrágica. El S x fue de 5,1 a (0,8-15a). Tres p fueron perdidos en su S a los 1, 1 y 12 a. El 72% (18 de 25) de los pts presentó marcada disminución de las hemorragias bajo Dz a los 3 meses de iniciado el tratamiento. Siete pts no obtuvieron respuesta, y el Dz fue suspendido. En 12 de 25 pts (48%) el RT se redujo a cero y en 6 de 25 (24%) la disminución fue desde una x de 16 Us/a (r: 6-46) a una x de 10 Us/a (r: 2-20) de GRD. En los 6 pts no respondedores no se constató caída del RT. Tres pts recidivaron con hemorragia digestiva y 1 con epistaxis significativa dentro de los 2 a de iniciado el Dz. La reducción del Dz en los respondedores, por debajo de 200 mg/d, se acompañó de recidiva o empeoramiento de los sangrados. No se constató toxicidad significativa. De los 12 grupos familiares (GF) de esta muestra, en 8, se estudiaron las mutaciones de ALK y endogлина (en un miembro de cada GF). Seis fueron ALK mutados y 2 endogлина mutados. Concluimos que el Dz es un tratamiento eficaz y seguro para reducir el sangrado en p con TTH y RT y, dada la escasa respuesta a otras drogas, proponemos al Dz en primera línea terapéutica. El mecanismo de acción del Dz podría deberse al aumento de la síntesis o expresión de proteínas dependientes del ALK y, menos probablemente de la endogлина.

INCIDENCIA DE TROMBOCITOSIS CRONICA (TC) EN UNA POBLACION DE NIÑOS HIV(+). **OHP01**

Candi M., Balbaryski J., Gaddi E., Cantisano C., Barboni G., Quiroz H., Giraudi V. *Div. Inmunol., Htal. P de Elizalde, Buenos Aires*

La presencia de recuentos plaquetarios superiores a 450000 cél/mm³, durante un período superior a los 12 meses es indicativo de una TC. Durante el seguimiento clínico, inmunológico y hematológico de rutina, cada 4 meses, de 298 niños HIV(+), se comprobó este fenómeno en 14 de ellos (5,2%), todos tratados con distintos esquemas de antirretrovirales. La duración promedio de la TC fue 29,8 ± 14 meses, con extremos de 48 y 12 meses. El número de plaquetas osciló en todos los casos entre 450000 y 650000/mm³, observándose en sólo dos pacientes valores aislados superiores a este intervalo (689000 y 841000/mm³). La TC se asoció a distintas patologías concomitantes con la enfermedad de base. Los cuadros infecciosos se presentaron en 11 pacientes, con infecciones respiratorias, otitis media aguda, infecciones gastrointestinales y un caso de tuberculosis pulmonar. Los niveles de un reactante de fase aguda como la PCR estuvieron elevados (> 0.5mg/dl) en el 85% de los niños. Se registró TC en dos pacientes que cursaban anemia ferropénica. 7 niños presentaron TC con niveles leves de inmunosupresión (CD4 >25%) mientras que los 7 restantes la presentaron con inmunosupresión moderada (CD4 15-25%) o severa (CD4 <15%). No se observó correlación entre los recuentos seriados de plaquetas y los niveles de replicación del HIV medidos a través de la carga viral. La TC sería de carácter reactiva y relacionada con fenómenos inmunológicos asociados a la estimulación crónica del sistema inmune promovida por el HIV. La liberación de citoquinas de perfil Th2, en especial IL6, mediaría este fenómeno.

TROMBOASTENIA DE GLANZMANN: DETECCIÓN DE PORTADORES Y ESTUDIO DE UNA MUESTRA EN SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL. **OHP02**

Frontho JP, Bernasconi A, Somardzik A, Rossi J, Hepner M, Pieroni G, Bonduel M. *Hospital «Prof. Dr. Juan P. Garrahan», Buenos Aires.*

La tromboastenia de Glanzmann es una enfermedad hereditaria caracterizada por un defecto de la función plaquetaria y manifestaciones de sangrado de diversa severidad. Esta alteración puede deberse a un defecto cuantitativo o funcional del complejo de glicoproteínas de membrana plaquetaria IIb/IIIa (α_{IIb}β₃). En pacientes con sangrado severo y refractariedad a la transfusión de plaquetas, el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas sería una alternativa terapéutica. Una de las fuentes posibles de estas células es la sangre de cordón umbilical. Estudiamos la expresión de CD61 y CD41 en una familia con dos niños afectados y un niño portador de TG. Ante el nacimiento de un cuarto hijo y considerando la posibilidad de criopreservar sangre de cordón para un eventual trasplante a alguno de los hermanos, efectuamos el estudio en una muestra de sangre de cordón previo a la criopreservación. La selección del gate de plaquetas fue realizada en base al SSC y negatividad para CD45 o expresión de CD42. Se obtuvieron muestras de sangre recogidas en EDTA-K₃ y se marcaron los receptores según: CD41a-PE (GP IIb/IIIa), CD61-FITC (GP IIIa) y CD 42-FITC (GP Ib).

	Cél. CD 61 (+)	i media (CD 61)
Caso índice	< 5 %	<10
Hermano 1	< 5 %	<10
Hermano 2	100 %	129.23
Sangre de cordón (hno 3)	< 5 %	<10
Madre	100 %	162.17
Padre	100 %	160.42
Normal (n=5)	100 %	268.64

La ausencia de expresión en el caso índice y en dos de sus hermanos concuerda con los hallazgos clínicos y de laboratorio (agregación plaquetaria) compatibles con TG. La intensidad de expresión en los padres y en una hermana sugieren su condición de portadores, que se confirmará por biología molecular. El análisis de sangre de cordón umbilical permitió el diagnóstico temprano de la enfermedad, sin punciones venosas al neonato, descartando ese material como fuente de células progenitoras hematopoyéticas.

PROFILAXIS ANTICOAGULANTE EN NIÑOS POST CIRUGÍA DE FONTAN-KREUTZER MODIFICADA. **OHP03**

Hendler M.F, Meschengieser S.S, Casais P, Sanchez-Luceros A, *Conejeros W, *Schlichter A, *Kreutzer G.O, Lazzari M.A. *Dpto de Hemostasia y Trombosis, IHEMA. Acad. Nac. Medicina.*Servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital de Niños «R. Gutierrez». Buenos Aires.*

La cirugía de Fontan-Kreutzer (F-K) se realiza en cardiopatías congénitas con defectos univentriculares. El uso de un conducto extracardiaco de PTFE intenta evitar la alta incidencia de complicaciones tromboembólicas (TE) descripta (hasta 33%). **Objetivo:** evaluar los eventos TE y hemorrágicos en pacientes (pt) con cirugía modificada de F-K, anticoagulados con acenocumarol (RIN: 2,0-3,0) desde el postoperatorio inmediato. **Materiales y Métodos:** Estudio prospectivo. Entre 8/1999 y 6/2005, 52 pt (edad media: 8 (2-21 años) iniciaron anticoagulación oral (ACO) luego de retirados los tubos de drenaje [inicio: 6,4 (2-25 días)] con seguimiento de 6 meses mínimo. Se evaluó el tiempo en rango terapéutico según método de Rosendaal. **Resultados:** Seguimiento total: 131,5 años. Seguimiento x: 30,2 (6-70 meses). En RIN adecuado 62,2%, RIN>3.0: 21,9% y RIN<1.9: 15,9% del tiempo. Hubo 6 eventos TE: 4 ACV isquémicos en el postoperatorio inmediato pre inicio de la ACo (2/4 tenían además fibrilación auricular). Los otros 2 ocurrieron intra ACo: 1 ACV isquémico sin secuela y 1 embolia pulmonar que falleció, ambos con RIN insuficiente (1,52/100 años-pt). Hubo 13 hemorragias menores y 1 mayor (0,76/100 años-pt). **Conclusiones:** No hubo dificultades mayores en el manejo de la ACo. Nuestros datos justificarían la recomendación de profilaxis anticoagulante temprana post cirugía F-K (RIN: 2,0-3,0), ya que los eventos TE tienen alta morbi-mortalidad en esta población.

ENOXAPARINA EN NEONATOS Y NIÑOS CON TROMBOEMBOLISMO VENOSO (TEV). **OHP04**

Bonduel M, Sciuccati G, Hepner M, Feliú Torres A, Pieroni G, Frontho J. *Servicio de Hematología/Oncología. Hospital de Pediatría «Prof. Dr. J.P. Garrahan», Buenos Aires.*

En los últimos años se ha incrementado el uso de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) para la profilaxis y/o el tratamiento del TEV en niños. Desde mayo de 1996 hasta setiembre de 2004, se realizó un estudio prospectivo de 214 cursos de enoxaparina administrados a 175 pacientes (pacs) con TEV que ingresaron en forma consecutiva, 17 fueron neonatos. Se realizaron 209 cursos terapéuticos de enoxaparina (123 varones, 59%), mediana de edad (rango) 1.4 años (6 días-18.9 años) a una dosis de 1.5 o 1.0 mg/kg s.c. cada 12 hs en pacs ≥ 0 < 2 meses de edad, respectivamente y 5 cursos profilácticos (mitad de la dosis terapéutica). La mediana de duración de los cursos fue 26 días, (rango: 8-343 días). Los niveles terapéuticos de actividad anti-Xa esperados se alcanzaron con dosis de enoxaparina (mediana: 1.0 mg/kg, rango 0.58 a 4 mg/kg cada 12 hs) en una mediana de tiempo de 2 días (1-16 días). En 100 cursos (47%) se debió incrementar la dosis recomendada en más del 10%, la mayoría de los casos fueron pacs menores de 1 año y adolescentes. Se administró conjuntamente acenocoumarol en 159 cursos. Dos pacs (1.1%) presentaron recurrencia trombótica mientras recibían dosis terapéuticas. En 46 pacs. (32%) de los 144 evaluados se observó síndrome post-trombótico y en 28 (31%) de los 91 evaluados, no hubo mejoría radiológica. Cinco pacs (2.9%) y 1 pac. (0.6%) presentaron sangrado mayor y menor respectivamente. No se identificó trombocitopenia inducida por heparina. Ningún pac falleció debido a trombosis y sólo 1 pac tuvo recurrencia bajo tratamiento con enoxaparina. No obstante, un porcentaje relativamente alto de pacientes (28%) desarrolló síndrome post-trombótico sin mejoría radiológica. Seis pacs. (3.4%) tuvieron una recurrencia trombótica al suspender el tratamiento. Este estudio sugiere la necesidad de ajustar la dosis de enoxaparina por edad y peso. Es necesario realizar estudios internacionales, multicéntricos y controlados, a fin de obtener un mayor grado de evidencia respecto al uso de HBPM para establecer las recomendaciones en Pediatría.

USO DE ACENOCUMAROL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.**OHP05**

Bonduel M, Sciuccati G, Hepner M, Pieroni G, Feliú Torres A, Frontróth JP. Servicio de Hematología/Oncología. Hospital de Pediatría «Prof. Dr. J.P. Garrahan», Buenos Aires.

El acenocumarol (AC) ha sido utilizado para la profilaxis y tratamiento de diversas complicaciones trombóticas en Pediatría. El objetivo de este estudio fue establecer una guía para el uso de AC en pacientes (pacs) pediátricos. Desde diciembre 1998 hasta junio 2005, 153 pacs (86 varones, 56%) que requirieron AC fueron evaluados en forma prospectiva. Los pacs fueron agrupados por edades. 35 pacs (23 %) recibieron AC como profilaxis y 118 pacs (77 %) como tratamiento anticoagulante. Sobre la base de una evaluación retrospectiva, se administró una dosis de carga de AC para los diferentes grupos de edad: 0.2-<1 año, (0.20 mg/kg); ≥ 1 -<6 años (0.09 mg/kg); ≥ 6 -<11 años (0.07 mg/kg); ≥ 11 años (0.06 mg/kg). Se utilizó un normograma estandarizado para modificar la dosis de AC durante los primeros 4 días (carga) y los subsiguientes (mantenimiento). El valor del RIN y la duración de la terapia dependió de la enfermedad de base. La mayoría de los niños (138 pacs, 90%) recibieron AC para alcanzar y mantener un RIN de 2-3.

Resultados: datos expresados en media \pm DS.

	<1 n=40	≥ 1 -<6 n=45	≥ 6 -<11 n=33	≥ 11 -18 n=35	P-valor crudo
Días para alcanzar RIN esperado	4.7 \pm 2.8	5.6 \pm 4.1	6.0 \pm 4.5	5.2 \pm 4.6	0.126
Dosis para alcanzar RIN esperado (mg/kg)	0.17 \pm 0.06	0.084 \pm 0.03	0.06 \pm 0.02	0.05 \pm 0.01	<0.001
Dosis para mantener RIN esperado (mg/kg)	0.12 \pm 0.08	0.08 \pm 0.07	0.05 \pm 0.03	0.04 \pm 0.02	<0.001

El resultado de este estudio sugiere que la dosis de carga, la dosis para alcanzar y mantener el RIN depende de la edad, siendo los lactantes aquellos que requieren las dosis más altas y los adolescentes las más bajas. El uso de dosis de carga de acuerdo a la edad permitió alcanzar el RIN esperado en la mayoría de los pacientes (121 pac, 79%) en menos de una semana, reduciendo los días de internación. Se observó las mismas frecuencias de eventos trombóticos y hemorrágicos a los comunicados por otras series pediátricas que usaron warfarina.

ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO (ACV) EN PEDIATRÍA.**OHP06**

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

El ACV isquémico es causa de muerte y de elevada morbilidad en Pediatría. Se realizó un registro prospectivo de niños con ACV que ingresaron consecutivamente, en este hospital, desde mayo 1992 hasta junio 2005. Los neonatos fueron excluidos de este estudio. Se evaluaron 146 pacs, mediana de edad (rango) 5,2 (0.2-18.0) años, 74 varones (51%). Se identificaron factores de riesgo en 96 pacs (66%): cardiopatías, 31 pacs (21%); infecciones, 24 pacs (16%); arteriopatías, 28 pacs (19%); otros 13 pacs (9%). Las manifestaciones clínicas más frecuentes al ingreso fueron hemiparesia 98 (62%) y convulsiones 47 (32%). En 9 pacs (6%) se detectaron antecedentes familiares de trombosis. En 26 pacs (18%) se identificaron desórdenes protrombóticos hereditarios y/o adquiridos. Desde la confirmación diagnóstica, 111 niños recibieron aspirina y 35 enoxaparina (Clexane®)/ acenocumarol. Ningún pac presentó complicaciones hemorrágicas. De los 120 pacs evaluables (mediana de seguimiento 28 meses): 79 pacs (54%) presentaron secuelas, 3 pacs tuvieron progresión de la trombosis y 1 pac recurrencia trombótica. Diez pacs fallecieron, 4 de ellos (3%), por complicaciones atribuibles al ACV. 16 pacs (11%) se perdieron de seguimiento.

En este registro pediátrico, se observó una frecuencia creciente de ACV en los últimos años. Se detectó, un porcentaje menor de trastornos protrombóticos hereditarios y/o adquiridos comparado con otras series pediátricas. A pesar de la terapéutica empleada la mortalidad atribuible al ACV fue de 3% y la morbilidad de 54 %. Es necesario diseñar estudios multicéntricos a fin de establecer los métodos de diagnóstico y la terapéutica antitrombótica más adecuados a utilizar en este grupo de pacientes.

LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA (LPA). EXPERIENCIA PROTOCOLO PETHEMA-GATLA.**OLA01**

Gelemur, M.; Rey I.; Fernandez, I.; Saba S.; Prates M.V.; Giunta M.; Becú A.; Milone G. y miembros del GATLA.

Se presenta la experiencia en LPA desde 1999 hasta julio 2005 con el empleo del protocolo PETHEMA-GATLA: Inducción (I) ATRA 45 mg/m² hasta remisión completa hematológica (RCH) e Idarubicina (IDA) 12 mg/m² x 4 dosis. Consolidación: 3 cursos mensuales: ATRA 45 mg/m² alternando entre IDA 5 mg/m² x 2 - Mitoxantrona (MTT) 10 mg/m² x 2 - IDA 12 mg/m² x 1. Los riesgo bajo (RB) sin ATRA. Mantenimiento: x 2 años con ATRA, 6-MP y MTX.

Se incorporaron 44 pacientes (ptes) B&J@&:17/27; separados por riesgo correspondieron: riesgo alto (RA): 8; riesgo intermedio (RI): 26 y RB: 10. El estudio citogenético reveló t(15;17): 22 ptes, t(15;17)+ otras: 3, otras alteraciones: 4, no mitosis: 7 y no realizado: 8. El estudio molecular (PML/RAR α) fue positivo en el 100% de los ptes.

Obtuvieron la RCH: 36 ptes (81.8%); Muertes en inducción (MI): 7 (15.9%) y 1 continúa en Inducción (2,3%).

La remisión molecular post- inducción se obtuvo en 21/28 (75%). Post-Consolidación en 26/28 (93%). Las (MI) fueron: hemorragia: 3; sepsis: 2; Sd retinicoico: 2.

Desde la RCH la sobrevida global (SV) es del 97 % y la sobrevida libre de eventos (SLE) es de 80%. La mediana de seguimiento es de 20 meses.

Conclusión: El % de RCH, SLE y SV se correlaciona con los resultados del Grupo Español. Resulta un protocolo de fácil manejo, baja toxicidad y excelentes resultados.

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DEL ADULTO (LLAA). RESULTADOS DEL ESQUEMA 8-LLA-00 GATLA.**OLA02**

Lluesma Goñalons, M; Gelemur, M; Milone, J; Giunta, M; Rey, I; Jaureguiberry, R; Chernigoy, S; Bezars, R; Calahorra, R; Salinas, G; Kurchan, A; Lastiñi, F; Milone, G. y miembros del GATLA.

A partir de agosto 2000, el GATLA diseñó un nuevo esquema para pacientes (ptes) con LLAA: 8-LLA-00. Basados en nuestra experiencia previa, 7-LLA-87, se estratificaron los ptes. por riesgo: **Alto (AR):** Ph+, pro-B con > 50.000 G.B/mm³, T>100.000 G.B/mm³, remisión completa (RC) > 4 semanas y recaídos de esquemas previos y **Standard (RS):** resto de los ptes. Se incorporaron, con el objetivo de mejorar la sobrevida libre de eventos (SLE), altas dosis de Ara-C en consolidación y se intensificó el mantenimiento clásico con pares de drogas (dosis intermedia de Ara-C/CFM - Ara-C/VP-16 y altas dosis de MTX/6MP) como refuerzos bimestrales x 9 en total. En AR, en lugar de la fase de reinducción, esquema Flag-Ida y TMO y mantenimiento con STI para Ph+.

Se incluyeron 124 ptes., 95 evaluables, B&J@&:43/52, medianas: edad: 29 años y G.B: 12.000/mm³. Fenotipo inmunológico 91/95: pro-B: 8, común: 67, pre-B: 8 y T:8; citogenéticos 78/95: t(9;22): 6, t(4;11): 2, hiperdiploidia:8, normal: 24, no evaluable: 19, otros: 19 y no realizados: 17. RS: 61/95 y AR: 18 /95.

Resultados: 80% RC, 4% refractarios y 16% muertes en inducción (MI). La causa más frecuente de MI fue sepsis. El evento en RC más frecuente fue recaída medular (RecM): 19/76 y muerte en RC: 6/76. La probabilidad de SLE y de SV a 2 años es: 42 y 51%.

Conclusiones: comparados con nuestro protocolo previo, no se observó beneficio con la intensificación del tratamiento, pero sí mayor toxicidad.

En el grupo de AR es escaso el número de ptes. y muy corto el seguimiento para sacar conclusiones.

EXPRESIÓN DE LISOZIMA (LZ) EN LEUCEMIAS AGUDAS (LA). **OLA03**

Graciela Lucero*, Margot Peña#, María Fernanda Palacios#, Benjamín Koziner*.
*Unidad de Investigaciones Oncohematológicas, # Academia Nacional de Medicina.

Introducción y objetivos: La LZ es una proteína lisosomal asociada a línea mieloide. El objetivo de este análisis fue: evaluar la expresión de LZ en LA, su especificidad y utilidad para clasificar subtipos de LMA y su correlación con otros marcadores mieloides. **Material y métodos:** Se analizaron 40 LA inmunofenotipicadas de acuerdo al EGIS y según criterio FAB (morfología-peroxidasa-alfanafilacetoesferasa(ANAE): 10 LLA, 2 LA bifenotípicas (LAB) y 28 LMA (Subtipos FAB M0:2, M1:6, M2:4, M3: 3, M4: 6, M5: 5 y M7: 2). Para la detección de LZ se utilizó citometría de flujo combinada de superficie e intracelular con tinciones dobles (CD45-PE/LZ-FITC) o triples (CD45-PECy5/CD14-PE/LZ-FITC). **Resultados:** Todas las LLA y las LAB fueron LZ negativas. En LMA: Subtipos M0, M1, M7: LZ negativos. Subtipos FAB M2 a M5: Positivos con intensidad y porcentajes de positividad variables (M2:69.8% ± 28.2 (fuerte), M3:37.0% ± 1.3 (débil), M4: 67.8% ± 28.8 (fuerte), M5: 71.8% ± 28.2 (fuerte). En LA monocíticas (M4, M5) la ANAE fue positiva en el 100% de los casos y CD14 en el 81% de los casos. **Conclusiones:** La LZ es un marcador específico de línea mieloide pero menos sensible que MPO para LMA poco diferenciadas. En LA monocíticas (M4 y M5) la LZ es un marcador más precoz que CD14. La fuerte expresión de LZ no es exclusiva de LA monocíticas. La ANAE es el marcador más útil para el diagnóstico diferencial de M4 versus M5 con diferenciación parcial y debe ser siempre evaluado junto con las características inmunofenotípicas que favorecen el linaje monocítico.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN PACIENTES NEUTROPÉNICOS SIN PROFILAXIS ANTIMICROBIANA SISTEMÁTICA. **OLA04**

Cobos M., Bitar N., Barrales N., Napal J, Milone J.
ITMO. Instituto de Trasplante de Médula Osea. La Plata

Introducción: Las complicaciones más frecuentes en pacientes neutropénicos son las infecciosas. Durante décadas se han revisado las mejores alternativas preventivas utilizando diferentes asociaciones antibacterianas, antimicóticos y antivirales. Los resultados son variados, pero existe consenso internacional en su uso. Su uso produjo un impacto en la selección de resistencia. **Objetivo:** Presentar 11 años de experiencia en el seguimiento de pacientes neutropénicos sin uso de profilaxis antimicrobiana sistemática. **Resultados:** Durante el período 1993-2004 se realizó el seguimiento se 1560 episodios de neutropenia febril. El 55.5% de los pacientes fueron no trasplantados, 24.2% con trasplante autólogo y 20.3% con trasplante alogénico. Las localizaciones más frecuentes fueron respiratorias, digestivas y relacionadas a catéter venoso central. Los aislamientos microbiológicos fueron comparables entre bacterias grampositivas y gramnegativas, identificándose 22 micosis invasivas. Dentro de las bacterias gramnegativas los más frecuentes aislamientos fueron *Pseudomonas* sp. y *E. coli*. Dentro de los grampositivos se destacaron *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* en proporciones similares. La mortalidad por causa infecciosa fue del 4.1%. No se ha detectado variación en los patrones de resistencia microbiana. **Discusión:** De acuerdo a nuestra experiencia, con resultados comparables a los internacionales y menor riesgo de selección de resistencia, la profilaxis antimicrobiana en pacientes neutropénicos no debería tomarse como conducta sistemática. Se recomienda su adecuación acorde a la realidad de cada institución.

PREDICCIÓN DE CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS: UTILIDAD DEL DOPPLER TISULAR PULSADO (DTP). **OLA05**

Dres. Ardaiz MC, Amor M, Papadópulos G, Catalán M, Elizari M.
Hospital Ramos Mejía Div. Hematología, Div. Cardiología.

El efecto cardiotoxico de las antraciclina es dosis y tiempo dependiente, con baja probabilidad de deteriorar la función sistólica (FS) del ventrículo izquierdo (VI), si dichas dosis no superan un máximo establecido. **Objetivo:** Analizar el comportamiento de la Función diastólica (FD) en pacientes (ptes.) tratados con antraciclina a través del flujograma mitral(DFM) y DTP. **Métodos:** Estudiamos prospectivamente 22 ptes. oncohematológicos sin cardiopatía, con FS y FD normal, edad media 38; prequimioterapia y luego de un primer pulso. En 11 ptes. se repitió el estudio luego de un segundo pulso. Evaluamos por ecocardiografía, por DFM y por DTP. Ecocardiografía: dimensiones y fracción de eyección del VI. DFM: velocidad (v) E (E), vA (A), A/E, desaceleración de E (TDE), relajación isovolumétrica (TRIV), isovolumétrico sistólico (IVS), y Pre Eyectivo (Pre Ey). DTP del segmento posterobasal del VI: E tisular(tis), Atis, A/E tis, TRIVtis, IVStis, PreEYtis), E/Etis

Estadística: Test de Student y Test de Wilcoxon para datos apareados (22P). ANOVA para medidas repetidas, (11P luego de un segundo pulso, y Contrastes (estudio1vs2vs3). Diferencia significativa (S): p < 0.05. **Resultados:** DPFM: A/E 0.84 vs 1.03 entre 2 y 3 (p 0.013). TRIV:72 vs 87mseg entre 1y 3 (p0.05). DTP: Etis:0.14vs0.11m/s, 1vs3 (p0.004), 2vs3(p0.04). TRIVtis: 68 vs 78 mseg, 1vs3:(p0.05), 2vs3: (p 0.04). E/Etis: 5 vs 7.5, 1vs3(p0.04). Ningun P presentó alteración de la FS del VI. **Conclusiones:** Se detectó deterioro estadísticamente significativo en las propiedades diastólicas del VI, más marcadas a nivel del DTP, sin alteración de la FS, que podrían reflejar precozmente cardiotoxicidad por antraciclina.

FACTIBILIDAD DEL TRASPLANTE AUTOLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS (TMO) EN PACIENTES (ptes)CON CARDIOPATIA (cpt). **OLA06**

Bonini N.Requejo A. Brioschi S, Blanco M, MilovicV. Puente D,Altclas J, Jaimovich,G. Feldman L. ICTEM. F Favaloro.
H Aleman. BSAS.

El TMO es una terapéutica eficaz en el tratamiento de enfermedades oncohematológicas. Comorbilidades como las cardiopatías pueden aumentar el riesgo de complicaciones, y la mortalidad relacionada al trasplante (MRT). Pocos estudios analizan la evolución del TMO en pacientes con cardiopatía previa. Fueron evaluadas características poblacionales, complicaciones, requerimiento de medidas terapéuticas y evolución en un grupo de ptes con diversas cardiopatías respecto de la población sin antecedentes cardiológicos. **Métodos:** estudio retrospectivo y observacional que analiza los datos de 247 ptes. con TMO realizados entre los años 1991 y 2005. Diagnósticos: E.H: 26.7%, LNH: 23.4%, Leucemias: 21.8%, MM:17.4%,TS: 8%. Pacientes con cpt (Grupo A) n:17. Diagnósticos: LNH:7/17 (41%), M.M.: 6/17 (35%), EH: 2/17 (12%), LA: 2/17 (12%). Antecedentes: Drogas Cardiotoxicas: 17/17, Enf. Valvular: 6/17, Cpts. Isquémica: 3/17; Arritmias: 3/17, Cpts Congénitas 2/17, Restrictiva 2/17 y Estructural 2/17(1pte presentó 2 alteraciones). Valoración pretrasplante: Deterioro de la función sistólica: 7/17; (leve 6/17,mod.1/17). Alteración segmentaria de contractilidad: 6/17. Uso previo de diuréticos:4/17.

Gpos:	Edad	Días intern	Neutrop	Dias ATB
A	49.1 (23-56)	23.7 (17-40)	11.3 (4-24)	10.7 (0-15)
control	36.1 (8-69)	24.1 (11-170)	12.1 (8-47)	11.5 (0-49)

Complicaciones: Gpo A: Renal:1/17, Hepática:2/17, Ins.Cardíaca:1/17, Arritmias 1/17. Mucositis Grado 2-3: 8/17. MRT: 1/17(5.9%) vs grupo control 9/230(3.9%). **Conclusión:** A pesar del el bajo n y la heterogeneidad de las cps, no hemos detectado un aumento significativo en MRT; (RR1.48;IC:0.2-11.0). La presencia de determinados antecedentes cardiológicos no debería considerarse contraindicación para realizar TMO Autólogo.

TRASPLANTE AUTOLOGO EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA. EXPERIENCIA DE FUNDALEU.

OLA07

I. Fernandez G. Milone, J. Martinez Rolón, M. Juni, I. G. Remaggi, C. Corrado, S. Pavlovsky.
FUNDALEU, Buenos Aires.

Entre Junio de 1991 y Junio de 2005 se realizaron 91 trasplantes autólogos (TA) de progenitores hematopoyéticos en pacientes (pts) con leucemia mieloide aguda (LMA) en primera remisión completa (RC). El objetivo de la presentación es evaluar la eficacia del TA en obtención de supervivencia libre de eventos (SLE), supervivencia global (SG) y mortalidad en esta población de pts. Sexo masculino 43 pts, femenino 48 pts, mediana de edad 41 años (rango 21-65). El 60% de los pts tenían FAB M2 y M4. El 22% (20 pts) tenían riesgo citogenético desfavorable; el 11% de los pts requirieron 2 inducciones para obtener RC. En el 64% de los casos se utilizaron altas dosis de ARA-C como movilización. La mediana de células CD34+ fue 7,0 x 10⁶ x kg; el esquema ablativo fue Bu/CY en 70 pts.

Con una mediana de seguimiento de 44 meses la probabilidad actuarial a 8 años de SLE y SG fue de 47% para ambas variables. La mortalidad relacionada al trasplante (MRT) fue 9% (8 pt) y 2 pts tuvieron una segunda neoplasia a lo largo de su seguimiento. A la fecha el 54% de los pacientes se encuentran vivos en seguimiento. La principal causa de fracaso del TA fue la recaída (42%).

El TA demostró ser un procedimiento eficaz como consolidación de la remisión en pacientes con LMA en primera RC, con una considerable SLE, SG y una aceptable MRT en una población de pts seleccionados, persistiendo la recaída como la principal causa de fracaso del procedimiento.

EFICACIA DEL MANTENIMIENTO CON TALIDOMIDA (TAL) EN PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE (MM) SOMETIDOS A TRASPLANTE AUTOLOGO DE MEDULA OSEA (TAMO)

OLA08

Prates MV, Napal J, Bordone J, Garcia C, Milone S, Milone J.
ITMO. Instituto de Trasplante de Médula Osea. La Plata

Estudios prospectivos y randomizados han demostrado la utilidad del TAMO en 1ra línea terapéutica en pacientes que padecen MM. A pesar de conseguir mejores respuestas y duraciones de las mismas, las recaídas post-TAMO resultan una constante. Se evalúan nuevas estrategias terapéuticas, la realización de tratamiento de mantenimiento puede ser una de ellas.

Evalúamos la eficacia de la TAL como mantenimiento y la duración de la respuesta post TAMO en 30 pacientes, entre Marzo de 2000 y Julio de 2005, fueron acondicionados con Melfalan 200mg/m². 14 F y 16 M, media de edad 52 años, iniciaron TAL 100mg entre el día +30 y +60, progresando a 200mg a los 15 días según tolerancia. Al inicio del tratamiento 6 pacientes en remisión completa (RC), 4 cercano a la RC (cRC) y 16 en remisión parcial (RP). Con una media de 25 meses, 10 pacientes mantuvieron la respuesta, 11 la mejoraron: 7 RC, 4 cRC. 5 progresaron y 4 no son evaluables. La supervivencia libre de progresión (SLP) es del 62%.

La toxicidad fue manejable: neuropatía (36%), somnolencia(23%), constipación(5%). No se observó ninguna TVP y solo un paciente debió suspenderla (ataxia)

Comparamos estos resultados con un grupo histórico comparable de 32 pacientes con MM sometidos a TAMO en nuestro Instituto que no recibieron TAL con una SLP de 29%; (p: 0.04).

Los resultados de este análisis muestran que la TAL es una droga efectiva para mantener y mejorar la respuesta post TAMO con baja toxicidad.

ACTUALIZACIÓN DE RESULTADO DE TRASPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORAS DE SANGRE PERIFÉRICA (TACPSP) EN ENFERMEDAD DE HODGKIN (EH).

OLA09

Martinez Rolón J, Milone G, Fernández I, Corrado C, Desmery P, Juni M, Pavlovsky S.
FUNDALEU. Bs As.

En la reunión del Hemasur realizada en el 2001, fueron presentados 73 pacientes (pts) con diagnóstico de EH y TACPSP. En el momento actual dicha población asciende a 111 pacientes. **Objetivo:** Reevaluar la evolución clínica y la influencia del estadio de la enfermedad de base previo al procedimiento. Entre 08/91 y 12/04 se trasplantaron en nuestra institución 111 pacientes con diagnóstico de EH. El tiempo medio del diagnóstico al trasplante fue de 64 meses (11-353). El estadio pretrasplante fue: Remisión completa CR (1 ó ulteriores): 56 ptes (50,45%), Remisión parcial RP (1 ó ulteriores) :45 ptes (40,5%), progresión enfermedad PE: 10 ptes (9%). Se utilizó como régimen condicionante CBV en 108 ptes (97,3%). En el 93,7% se utilizaron CPSP. La evaluación a los 3 meses post trasplante fue: RC: 75% (84 ptes), RP: 8% (9 ptes), PE / no respuesta: 11% (12 ptes), no evaluables: 6 muertes relacionada a traplante (MRT). La media de seguimiento fue de 53 meses (1-176). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue de 53% a 8 años, con una supervivencia global(SG) de 60%. La MRT fue de 5,4 % (6 ptes) y 5 ptes desarrollaron una segunda neoplasia. En esta población los pacientes trasplantados sin evidencia visible de enfermedad tuvieron una SLE significativamente mejor que aquellos con enfermedad visible, 67% vs 38% (0,003) a 8 años, con una SG de 74% vs 39% (0,007) a 8 años. No se observaron recaídas luego de 8 años post-trasplante. La ausencia de enfermedad pretrasplante continúa siendo un factor importante en la evolución de esta población.

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMOPOYETICOS AUTOLOGOS (TPHA) EN NIÑOS CON TUMORES SÓLIDOS DE ALTO RIESGO.

OLA10

Gómez S., Martínez M., Schuttenberg V., Cuello F., Costa A., Formisano S., Fernández R.
Servicio de Hematología. Hospital de Niños de La Plata.

Objetivos: Evaluar los resultados y presentar nuestra experiencia. **Población:** Desde 8/99 hasta 2/05 se realizaron 12 TPHA en niños con tumores sólidos. Edad mediana 10 años (r2-16a). **Pacientes y métodos:** Diagnósticos: Rbdomiosarcomas IV 3 pts, tumor de Ewing multicentricos 5 pts, meduloblastomas 2 pts y Linfoma de Burkitt 2 pts, 1 HIV+. 11 pts se encontraban en remisión completa (RC) y 1 pt en remisión parcial (RP). 8 pts en 1era y 4 pts en 2da RC Tiempo de diagnóstico al procedimiento 9,5 meses (r6-127m) Todos los pts fueron trasplantados con progenitores periféricos: Mediana de células nucleadas totales 7,77x10⁹/kg (r5,94-27.6), CD34 5,75x10⁹/kg (r2,43-26.7) Acondicionamientos: 8 pts con Rbdomiosarcomas o tumor de Ewing recibieron Busulfán-Melfalán; 1 pt; con Linfoma de Burkitt, Busulfán-Ciclofosfamida-Etoposido; 2 pts con meduloblastoma Carboplatino-Thiotepa-Etoposido y 1 pt con Linfoma de Burkitt HIV+, Carboplatino-Citarabina-Etoposido-Melfalán. Las SCP fueron movilizadas con ciclofosfamida 4gr/m² y filgrastim 10mcg/kg y las colectas fueron realizadas con una Cobe Spectra®. **Resultados:** Con un seguimiento medio de 48 meses (r5-70m), sobrevive el 50% de los niños (6 pts); 6 niños fallecieron por recaída (50%) No hubo mortalidad asociada al tratamiento Todas las colectas fueron exitosas. La mediana de engraftment de neutrófilos y de plaquetas fue de 11 (r 10-23d) y 14 días (r 11-23d) respectivamente. **Conclusión:** Estos datos muestran eficacia del procedimiento y una tolerable toxicidad en pacientes con un pronóstico desfavorable.

EFFECTOS TARDÍOS DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

OLA11

Milovie V, Listello V, Jaimovich G, Drellichman G, Jaen R, Feldman L
ICTEM. F. Favaloro - H. Alemán, Bs. As.

Se determinó la incidencia y características de los efectos tardíos del TCPH en 60 pacientes(pts) con una sobrevida media libre de enfermedad de 6a (1-13a). Se evaluaron los siguientes parámetros: examen físico, estado hormonal, fertilidad, ecocardiograma, espirometría alteración oftalmológica y odontológica, densitometría ósea y otras enfermedades. La mediana de edad fue 22,5a, sexo f/m: 20/40. Dx: LMC: 24, LA: 19, AA: 9, otros: 8. Trat. Condicionante con TBI: 15/60. Doce pts. presentaban EICHc: pulmonar 5, oral 7, piel 7, ocular 4, otros 3; con una mediana de seguimiento de 4.5 a. Ecocardiograma: 5 pts. presentaron alteraciones. Espirometría: normal 34 pts, patrón obstructivo severo: 1 y leve 4; restrictivo severo: 2 y leve 8. Función tiroidea: normal 47 pts, hipotiroidismo subclínico 4 y 2 pts. con T3 y T4 bajas. En 5 pts. se observó niveles de testosterona bajos. Todas las pts en edad fértil cursan una menopausia precoz, 9 reciben terapia de reemplazo. Densitometría: osteopenia en 10, osteoporosis en 4 y normal en 13. Fertilidad: 4 varones entre 20-38 a. fueron padres posttrasplante. Oftalmología: 2 presentaron glaucoma, 4 queratitis, 13 cataratas y 13 síndrome de ojo seco. Odontología: 2 pts. alteraciones severas de las piezas dentarias, 4 con prótesis total. Mucosas: 1 tumor por hipertrofia de papilas gustativas y 1 masa vegetante en carrillo. No se comprobaron neoplasias secundarias.

Conclusión: La incidencia de efectos tardíos secundarios en este grupo fue de 81,3%, la mayoría leves y tratables. El relevamiento fue útil para su diagnóstico y remarca la importancia del control clínico-psicológico posttrasplante.

NEOPLASIAS SECUNDARIAS A TRASPLANTES DE ÓRGANOS: EXPERIENCIA DE 20 AÑOS EN UNA INSTITUCIÓN.

OLA12

Cacchione R, Fernández J, Moreno M, Garay G, Riveros D, Duarte P, Dávalos , Solimano J, Dupont J.
CEMIC

La incidencia de neoplasias está aumentada en los receptores de órganos sólidos, especialmente renales. Se relaciona con el uso de inmunosupresión «potente». La mortalidad de las neoplasias secundarias representa el 30% de la mortalidad global. Las neoplasias de mayor prevalencia son los tumores de piel, el sarcoma de Kaposi y los síndromes linfoproliferativos. En nuestra institución se han efectuado entre 1983-2005, 513 trasplantes de riñón (51% cada-véricos). Se detectaron 43 neoplasias (8,38%). neoplasias hematológicas 13 (2,53%), de piel 12 (2,33%), hepáticas 5 (1%), Kaposi 4 (0,8%), digestivas 4 (0,8%), pulmón 2 (0,4%), mama 2 (0,4%) y corioncarinoma 1 (0,2%). De las 13 neoplasias hematológicas 9 (69%) fueron linfomas no Hodgkin, 2 (15%) enfermedad de Hodgkin, 1 (8%) mieloma y 1(8%) leucemia mieloblástica aguda. La mediana de tiempo para la neoplasia hematológica secundaria, fue de 5 años (1-12). De los 9 LNH, 5 estaban vivos y libres de enfermedad a los + 0.1, +1.2, +2, +3,+7 años después del diagnóstico, y 4 fallecieron a los 0.2, 0.4, 0.6 y 7 años, por el linfoma con función renal aceptable. Dos expresaban EBV en el tumor. De 2 pts con EH, 1 vive +8 años y el segundo falleció a los 0,5 años por la enfermedad. Un mieloma vive +1año en RC y la LMA falleció dentro de los 3 meses del diagnóstico. En todos los casos el primer intento terapéutico fue la disminución del régimen inmunosupresor. Pero en 7 casos requirieron Qt 4 pts, Rt 1 pt, antiCD20 1 pt y resección quirúrgica 1 pts, por no haber respondido a la disminución de la inmunosupresión. Las neoplasias posttrasplante renal han representado en nuestra casuística el 8%. Junto con las neoplasias de piel y el sarcoma de Kaposi, las neoplasias hematológicas han sido las más prevalentes. La mediana de aparición fue de 5 años. Nuevos agentes inmunosupresores como la rapamicina podrían evitar el uso de anticuerpos monoclonales OKT3, linfoglobulina antilinfo y timocítica y ciclosporina A, que han sido relacionadas claramente a la aparición de neoplasias secundarias en el contexto del trasplante renal .

ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS DE MTHFR CON LA TOXICIDAD AL MTX EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LLA.

OLAP01

Aráoz V, D'Aloi K, Caballero E, Alfaro E, Chertkoff L, Felice M.
Hospital de Pediatría «Prof. Dr. Juan P. Garrahan», Buenos Aires.

La enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) cumple un rol esencial en el metabolismo del folato. Diferencias en su actividad debido a variantes genéticas como C677T y A1298C pueden modular la respuesta a agentes quimioterápicos antifolatos. De ellos el MTX es el más usado en el tratamiento de LLA. **Objetivo:** Evaluar si existe asociación entre la presencia de los polimorfismos C677T o A1298C y la toxicidad en niños con LLA que reciben altas dosis de MTX. **Pacientes y métodos:** Se estudiaron 114 pacientes con LLA sometidos a esquemas de tratamiento que incluyen 4 ciclos de MTX. Se analizó un total de 375 ciclos en 97 niños. Se evaluó toxicidad hematológica, renal, hepática, gastrointestinal, de mucosa, infecciosa, cardíaca y neurológica. La toxicidad se definió en 5 grados según la OMS. Considerando la dosis de MTX los pacientes se dividieron en dos grupos: A)2gr y B)5gr. La búsqueda de las variantes C677T y A1298C se realizó por PCR y corte con enzimas de restricción. La asociación entre genotipos y toxicidad se analizó con tablas de contingencia y test de Fisher. **Resultados:** La frecuencia genotípica encontrada fue: 44% CC, 40% CT y 16% TT para C677T y 56% AA, 41% AC y 3% CC para A1298C. En el grupo A se observó asociación significativa del alelo T con la presencia de fiebre (p=0.01). Además el alelo T en estado homocigota se asoció con toxicidad G 3-4 de leucocitos (p=0.01). Los niños que presentaron toxicidad neurológica tuvieron al menos un alelo T. En el grupo B, sólo se observó asociación entre la presencia del alelo T y toxicidad hepática (p=0.003). El polimorfismo A1298C no presentó asociación con las variables consideradas. **Conclusión:** En la serie analizada el alelo T estaría relacionado con la susceptibilidad para desarrollar fiebre y toxicidad G 3-4 de leucocitos en grupo A, mientras que en el grupo B estaría asociado con toxicidad hepática. Estos resultados, si bien preliminares, son similares a los encontrados en otros grupos con leucemia.

LLA EN PACIENTES MENORES DE 1 AÑO DE EDAD: EXPERIENCIA DE UNA INSTITUCIÓN (HPG).

OLAP02

A Candás, M Guitter, E Alfaro, J Rossi, M Gallego, A Latella, L Fraquelli, M Felice.
Servicio de Hematología-Oncología.
Hospital de Pediatría J P Garrahan (HPG) Buenos Aires. Argentina

Las LLA en pacientes <1 año corresponden al 1.5-3% de las Leucemias Agudas. Evaluamos las características clínicas, citogenéticas y la evolución de los niños <1 año con diagnóstico (dg) de LLA. Desde Agosto'87 a Mayo'05 ingresaron al HPG 1119 pts con LLA, de ellos 51 (4,5%) eran <1 año al dg y fueron tratados con los siguientes protocolos consecutivos: LLA 90 (n=16), LLA 96 (n=7), Interfant 99 (n=28). Las características al dg fueron, edad: <6/>6 m 28/23, compromiso cutáneo: 2 pts , compromiso de SNC: 3, Rto medio de Leucocitos: 244.000/mm³(r:2.3-1.010)/mm³. El inmunofenotipo hallado con más frecuencia fue Early B (50%). El estudio citogenético mostró en 30 casos alteraciones del 11q23 (59%) (t(4;11): 17 pts). La respuesta al tratamiento fue: Mala Rta a Pred (MRP): 22% de los pts, RC: 41 (80%), fallecieron durante la Inducción 7 (14%) y Rta u/a 3 (6%). De los 41 pts que alcanzaron la RC 12 presentaron recaídas, fallecieron en RC 11(27%) y 18 viven en RC (3 en tratamiento). Se realizó TMO allogenico en 1era RC en 2 pts. La SLE de la población total de pts fue de 34(6)%, y de acuerdo a la Rta a la Pred: BRP:44(8)% y MRP: 9(8)%, con una p<0.0001. **Conclusiones:** Se comprueban los hallazgos descriptos previamente. 1- El inmunofenotipo más frecuente fue Early B. 2- El compromiso del 11q23 se constató en 59% de los pts. 3- Si bien el compromiso cutáneo se corresponde con lo descripto, el de SNC es más infrecuente. 4- Los porcentajes de Muertes en Inducción, y en RC deben ser disminuidos a través de un mejor soporte. 5- Las recaídas de la enfermedad son la primer causa de falla de tratamiento. 6- La LLA en <1 año debe ser considerada como una entidad diferente que requiere de más investigaciones a los fines de adecuar la terapéutica para mejorar los resultados y disminuir la toxicidad. 7-La SLE es pobre, pero la Rta a la Pred separa claramente 2 poblaciones de pts.

**LEUCEMIA EN ADOLESCENTES:
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS,
HEMATOLÓGICAS Y TOXICIDAD AL
TRATAMIENTO.**

OLAP03

Serna L., Moran L., Landaeta F., Bonggi R., Gutierrez M., Rivas F., Martínez C., Prada S., Drelichman G., Freigeiro D., Aversa L.
Unidad de Hematología, Hosp. de Niños R Gutiérrez, Bs. As.

Objetivo: Evaluar las características clínico-hematológicas y efectos adversos más comunes en adolescentes con diagnóstico de leucemia aguda (LA) en nuestra institución. **Material y Métodos:** Estudio retrospectivo. Se revisaron historias clínicas de adolescentes (12-21 años) con diagnóstico de LLA y LMA ingresados entre Enero de 2001 y Junio de 2005. **Resultados:** Se evaluaron 140 ptes., 38 (27%) eran adolescentes. LLA: 24 pac. (B = 71%; T = 29%), LMA: 14 pac. (M2, 53%). Las traslocaciones de mal pronóstico se hallaron en 3 pac.: t(9;22), 11q23 y monosomía 7. Al diagnóstico presentaron: mediastino ensanchado 13%, visceromegalias 51,3%, compromiso SNC 13%, hiperleucocitosis ($> 100.000/mm^3$) 15,4%, anemia (Hb <10 g/dl) 75% y plaquetopenia ($<50000/mm^3$) 41%. En cuanto a la toxicidad se observó: alopecia (98%), neutropenia febril 90%, (30% > 15 días), mucositis 72% (mayoría grado I/II), neurológica 49%, CV 18%, TVP 2,5%. Lograron la remisión completa 36 pac. (95%), permaneciendo en RCC el 67%. 12 pts (33%) presentaron un evento: 6 recaídas hematológicas y 6 fallecidos en RC (5 por sepsis). **Conclusión:** Se analizó una población pediátrica con características propias. Comparando con la literatura encontramos similitud en el mayor compromiso mediastinal y del SNC. La toxicidad medular -con infecciones secundarias- y neurológica son las de más relevancia y complejidad. En la evolución, si bien lograron similar RC, presentaron menor SV dado las altas tasas de mortalidad y recaída.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOLÓGICAS
DE LAS RECAÍDAS EN LEUCEMIAS
LINFOBLÁSTICAS AGUDAS (LLA)
PEDIÁTRICAS.**

OLAP04

Costa M.A., Cuello M.F., Gomez S., Pistaccio L., Delgado Caffé A., Alba L., Martínez M., Ferrere E., Schuttemberg V., Formisano S., Fynn A.
Servicio de Hematología Hospital de Niños Sor María Ludovica La Plata.

Objetivo: revisión de pacientes. **Población:** desde 01/01/97 al 31/12/2004 se vieron 214 pacientes (pts) con LLA, 40 pts (17%), presentaron recaída. **Resultados:** Fueron evaluables: 35/40 pts **Características al diagnóstico:** X edad: 7 a, relación V/M 1.45/1, X de G.B. $110 \times 10^9/L$. **Clínica:** dolor óseo 23pts (65%), hiperleucocitosis 12 pts (37%), organomegalias 26 pts (74%), mediastino ensanchado 4 pts (11%), compromiso del SNC 3 pts (8%). **Inmunofenotipo:** progenie B 31 pts (91%) pro B 2 pts, pre B 10 pts y común 19 pts progenie: T 3 pts (9%). **Estudio citogenético:** evaluables 24 pts: normales 15 pts, hiperdiploidías 5 pts, hipodiploidías 4 pts. **Recaída:** X de tiempo desde el diagnóstico 19 m. (r4m - 60m). **Clínica:** dolor óseo 8 pts, cefalea y/o diplopía 5 pts, y agrandamiento testicular 3pts 24 pts (68%) tuvieron recaídas muy tempranas y tempranas y 11 pts (32%) recaídas tardías. **Localización:** medular aislada 23pts (66%), medular combinada 5 pts (14%); y extramedular aislada 7 pts (20%). No se hallaron variaciones en el inmunofenotipo. **Citogenético:** evaluable 28 pts: 15 pts normales, 6 pts hiperdiploidías y 8pts hipodiploidías. **Evolución:** 16/35 pts (46%) lograron una 2 RC post quimioterapia, 13 pts (37%) viven en 2RCC X de seguimiento: 31,5m (r 7 - 62m); fallecieron 22/35pts (63%), 18 pts por progresión de enfermedad 3 pts por sepsis, 1 pt por toxicidad relacionada al trasplante. **Conclusión:** En nuestra experiencia hemos encontrado un porcentaje de recaída bajo, el tipo de recaída más frecuente es medular aislada temprana o muy temprana, la presencia de dolor fue la principal manifestación clínica.

**DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE MLL-AF4 EN
LLA DE NIÑOS MENORES DE UN AÑO EN
UNA INSTITUCIÓN.**

OLAP05

Alonso C., Gallego M., Denninghoff V., Candás A., Gutter M., Rossi J., Felice M.
Hospital Nacional de Pediatría «J.P. Garrahan», Buenos Aires. Beca Carrillo-Oñativia 2004. CONAPRIS. Ministerio de Salud.

Los rearrreglos que involucran al gen MLL (banda11q23) constituyen la anomalía molecular más frecuente en LLA de niños menores de un año. La t(4;11) es la translocación más frecuente (50-80%) y produce distintos transcritos de fusión MLL-AF4 resultantes de rupturas en diferentes intrones de ambos genes involucrados. Su valor como factor pronóstico desfavorable ha sido ampliamente demostrado aunque no se encontró correlación entre el tipo de transcritos y valor pronóstico. Mediante RT-PCR es posible detectar el rearrreglo MLL-AF4 con una sensibilidad mayor que las técnicas citogenéticas convencionales (CC), incluyendo casos en que esta translocación ocurre de manera críptica. Se realizó RT-PCR para MLL-AF4 de acuerdo a los protocolos BIOMED-1 en muestras diagnósticas de 20 (<6m:10) de los 30 pacientes con LLA <1 año ingresados al Hospital Garrahan entre Dic-99 y Jun-05 tratados con el Protocolo Interfant-99. Los resultados fueron: MLL-AF4 Positivo en 15/20 (75%) y MLL-AF4 Negativo en 5/20. Los pacientes MLL-AF4(+) presentaron los siguientes fenotipos: 8 Early-B, 6 Pre-B y 1 B-Común. En el análisis por CC 13 pacientes presentaron la t(4;11). De los 5 pacientes MLL-AF4(-) analizados por CC, 2 presentaron otras anomalías del 11q23, 2 cariotipos complejos que no involucraban 11q23 y 1 no fue evaluable. La RT-PCR permitió la caracterización de 2 pacientes en los cuales uno presentó cariotipo normal y en otro la muestra no fue evaluable. Con respecto a los 15 casos MLL-AF4(+), los transcritos MLL-AF4 encontrados fueron: e11-e4 (9), e10-e4 (3), e11-e5 (2), e10-e6 ó e9-e4 (1), coincidiendo con las frecuencias reportadas en la literatura. Si bien existe alta correlación entre el diagnóstico citogenético y el molecular, la complementación de ambas técnicas permite aumentar el número total de casos caracterizados.

**LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA) EN
NIÑOS. TRATAMIENTO CON PROTOCOLO
GATLA/BFM 8 LLA-96.**

OLAP06

Riccheri C., Lastiri F., Fynn A., Arbesu G., Kohan R., Deana A., Drozdowski M.C., Bar D., Dibar E. y miembros del GATLA.
Buenos Aires, Argentina

Desde agosto de 1996 a diciembre 2002, 1057 pacientes menores de 18 años con LLA fueron registrados en el protocolo 8-LLA-96 siendo evaluables 862. Los pacientes se dividieron en tres grupos de riesgo: Standard (RS): buena respuesta a la prednisona al día 8 (BRP), <20000 leucocitos/ml (L), edad $> 1 < 6$ años, remisión completa al día 33 (RC33), sin t(9;22) o t(4;11), no inmunofenotipo T. Intermedio (RI): BRP, RC33, sin t(9;22) o t(4;11), L $>20000/ml$, edad < 1 o > 6 años. Alto (RA): Mala RP al día 8, no RC33, presencia de t(9;22) o t(4;11). Tratamiento: RS: Prot I' 7 drogas con 5 Intratecales (IT); Prot M (4 dosis de Metotrexate 2g/m² + 6MP/día + 4 IT), Prot II: Reinducción y reintensificación con 7 drogas y 2 IT y Mantenimiento: MTX + 6 MP hasta completar 24 meses para las mujeres y 36 meses para los varones. RI: Prot I' 7 drogas con 4 dosis de DNR, Prot M randomizado (M standard y MCA con AraC), Prot II y Mantenimiento randomizado con o sin pulsos de Dexametasona/Vincristina. RA: Prot IA + 6 bloques de poliquimioterapia (HR1, HR2, HR3) x 2 + TMO si dador compatible, Prot II, Radioterapia 1200 cGy craneal y mantenimiento standard. De los pacientes evaluables 268 (31.1%) RS, 451 (53.3%) RI y 143 (16.6%) RA. **Resultados:** la sobrevida libre de eventos (SLE) a 36 meses fue del 67%, RS 85%, RI 66% y RA 33% (p < 0.001). La sobrevida global a 36 meses fue de 72%, RS 87%, RI 72% y RA 44% (p < 0.001). Recaída en SNC 3.1%, aislada 1.6%. **Conclusión:** nuestros resultados muestran una diferencia significativa entre los diferentes grupos de riesgo, SLE y SG (p < 0.001). La intensificación del Prot M y los pulsos del mantenimiento en el RI no aportaron mejoras estadísticamente significativas.

LMA EN PACIENTES (pts) <1 AÑO AL DIAGNÓSTICO: EXPERIENCIA DE UNA INSTITUCIÓN EN ARGENTINA (HPG). **OLAP07**

M Guitter, A Candás, E Alfaro, J Rossi, M Gallego, A Latella, L Fraquelli, M Felice. Servicio de Hematología-Oncología. Hospital de Pediatría «J P Garrahan (HPG) Buenos Aires. Argentina

Las LMA en pts <1 año corresponden al 3-5 % de las Leucemias Agudas. Evaluamos las características clínicas, citogenéticas y la evolución de los pts <1 año con diagnóstico (dg) de LMA. Desde Mar'90 a Feb'05 ingresaron al HPG 297 pts que fueron tratados con 3 protocolos consecutivos de quimioterapia, todos basados en la estrategia del grupo BFM (4-LMA 90, 1-LMA 95, 4-LMA 99). De ellos, 43(14,4%) fueron <1 año, de los cuales fueron evaluables 27(62,7%). Las causas de no evaluabilidad de los 16 pts restantes fueron: Sme Down (n=9), 7 SMT y 2 LMA, fallecieron previo a iniciar el Tto (n=3), Inducción diferente (n=2), LLA previa (n= 1) y LMMJ (n=1). Características iniciales: visceromegalias: 20 (74%), compromiso cutáneo: 9 (33%), compromiso SNC: 2 (7,5%), Rto medio de Leucocitos: 109.500/mm³(r:2.100-466.000)/mm³. Los FAB más frecuentes fueron: M5 (66%), M7 (11%), M4Eo, M3 y M6 3 pts. El estudio citogenético mostró en 6 casos alteraciones del 11q23 (22%), t(15;17), t(8;16), t(1;9), t(1;22) y monosomía del 7 en un caso cada uno. La Rta. al Tto fue: Remisión Completa (RC) 18/27 (66,7%), fallecieron durante la Inducción 6/27 (22,2%), y sin respuesta 3/27 (11,1%). De los 18 pts que alcanzaron la RC 13 presentaron eventos: 3 (16,6%) fallecieron en RC y 10 (55%) recayeron (4 en MO, 2 en MO y SNC y en MO y piel, 3 en SNC, 1 en piel). Se realizó TMO alogeneico en 1ª RC en 4pts (2 presentaron recaída postTMO y 2 están vivos y en RC a +31 y +41m). En nuestra población se comprueban los hallazgos descriptos previamente. 1- El compromiso del linaje monocítico es el más frecuente. 2- Es frecuente el compromiso del 11q23, que involucra al gen MLL. 3- Si bien el compromiso cutáneo se corresponde con lo descripto, el de SNC es más infrecuente. 4- Los porcentajes de Muertes en Inducción y en RC deben ser disminuidos a través de un mejor soporte. 5- Las recaídas de la enfermedad son la primer causa de falla de tratamiento. 6- La LMA en <1 año debe ser considerada como una entidad diferente que requiere de más investigaciones a los fines de adecuar la terapéutica para mejorar los resultados y disminuir la toxicidad.

ESTUDIOS CITOGENÉTICOS EN 260 NIÑOS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA. **OLAP08**

Gallego M, Felice M, Rossi J, Bernasconi A, Maigua G, Coccé M, Scheifer D, Eberle S, Freigeiro D, Gutierrez M. Laboratorio de Citogenética-Servicios de Genética, Hemato-Oncología, Inmunología-Hospital de Pediatría «JPGarrahan»-Servicio de Hemato-Oncología-Hospital de Niños Ricardo Gutierrez-.

El estudio citogenético es ampliamente reconocido como uno de los factores pronósticos determinantes en leucemia mieloide aguda (LMA). El objetivo de este trabajo es el de comunicar las anomalías cromosómicas (AC) en 260 pacientes pediátricos con LMA, citogenéticamente evaluables, analizados desde mayo de 1990 hasta mayo de 2005. La frecuencia de AC fue de 76.5 %. Las AC recurrentes halladas fueron: t(15;17)(16.1%), t(8;21)(15.7%), rearreglos 11q23 (12.3%), trisomía 8 como única anomalía (2.7%), monosomía 7(2.3%), inv(16)(1.1), t(16;21)(0.7%), otras alteraciones del 7q (1.1%), t(1;22) (1.1%), t(6;9)(0.4%) y t(9;22)(0.4%). Se encontraron además hiperdiploidías, cariotipos complejos y AC como la t(2;14)(q31;q32), que a nuestro conocimiento, no ha sido descripta en otras series. En el caso de las t(8;21) y t(15;17) las AC adicionales más frecuentes fueron la ausencia de cromosomas sexuales y trisomía 8 respectivamente. Los pacientes fueron tratados de acuerdo a 3 protocolos basados en la estrategia del grupo BFM. El 80% de los pacientes alcanzó la remisión completa. La sobrevida libre de evento para inv(16), t(8;21) y t(15;17) fue de 100%,74%(+/-7DS) y 56% (+/-8DS) respectivamente. Este trabajo nos permite concluir que: 1- la frecuencia de AC y su respuesta al tratamiento coincide con lo descripto en la literatura. 2- las AC recurrentes, de baja frecuencia, aún no evaluables, se sumarían a otras ya comunicadas para establecer su valor pronóstico y 3- el hallazgo de nuevas AC podría ser un aporte al estudio de genes involucrados en LMA, contribuyendo a la agrupación de los pacientes en grupos de riesgo.

SINDROMES DE FALLA MEDULAR CONSTITUCIONAL(SFMC) EN PEDIATRIA: EXPERIENCIA DE 32 AÑOS EN UNA UNICA INSTITUCION. **OLAP09**

Drelichman G, Basack FN, Maro A, Schwab G, Freigeiro D, Moran L, Awdejczuk A, Aversa L. Unidad de Hematología, Hospital de Niños «R. Gutiérrez» Buenos Aires.

Los SFMC se caracterizan por predisposición genética al daño medular, incidencia familiar y mayor frecuencia de enfermedades malignas. El **objetivo** es presentar la experiencia de 32 años en SFMC. Desde 2/73 al 2/05 se diagnosticaron en nuestro hospital 60 pac con SFMC.

	Anemia Fanconi	Blackfan-Diamond Diamond Disqueratosis Congenita	TAR Shwachman S. de Kostmann	T.Amega cariocitica S. de Person's	AA Familiar
N Pac	26	17	6-2-2	2-2	2-1
X edad al Diagnostico	7.1 a	3 m	3m-4 m-6.4 a	2 m -1.8 m	4 a - 3 a
Datos Hematológicos en SP	Pancitop.	Anemia	Plaquetop. Neutropenia Pancitop.	Plaquetop. Neutrop.	Pancitop. Anemia
MO	Aplasia	Aplasia Entroide	Aplasia Megacarioc Arresto Miel. Aplasia	Ausencia Megacarioc. Ausencia Mieloide	Aplasia Vacuolizacion
Malformac. Asoc.	88.4 %	47%	100-50-100%	50-0%	0-0%
A. Aplastica	100%	0%	0-0-100%	50-0%	100-100%
Leucemias	11.5%	0%	0-0-0%	0-0%	0-0%
N: Vivos	38%	100%	83-50-100%	50-50%	50 -100%
Fallecidos	62%	0%	17-50- 0%	50-50%	50 - 0%

Conclusión: 68% de los Pac. presentaron malformaciones asociadas, 53% comenzaron la sintomatología con Aplasia. Con una x de seguimiento de 16.3 años (r:1 a-32 a) 39 pac (65%) están vivos (9 post TMO) y solo un 5% (A. Fanconi) desarrollaron LMA refractarias.

OSTEONECROSIS EN PACIENTES TRATADOS POR LEUCEMIAS AGUDAS EN UNA INSTITUCIÓN. **OLAP10**

Latella A, Fraquelli L, Lamberti M, Baroni E, Alfaro E, Felice M. Hospital Nac. de Pediatría «Prof. Dr. Juan P. Garrahan» (HPG), Buenos Aires.

La osteonecrosis (ON) es una complicación del tratamiento citostático de las leucemias, de otras neoplasias y del TMO. Los corticoesteroides son considerados el principal factor etiológico en el desarrollo de esta entidad. La ON causa daño articular progresivo que se manifiesta por dolor articular, limitación de la movilidad y colapso articular. La prevalencia de ON en pacientes tratados por Leucemias Agudas (LA) varía según las diferentes series publicadas. Desde Agosto'87 a Mayo'05 ingresaron al HPG 1488 pts con diagnóstico de LA de los cuales 14 tuvieron diagnóstico de ON, 8 varones (57%) 6 mujeres (43%); 12 LLA y 2 LMA; la mediana de edad al diagnóstico de LA fue de 164,5 (r 87-208) m, la mediana de edad al comienzo de los síntomas de ON fue de 191,5 (r 93-247) m, la mediana del tiempo transcurrido entre el diagnóstico de LA y el comienzo de los síntomas de ON fue de 19 (r 5-134) m. Los síntomas a la presentación fueron dolor 14, impotencia funcional 5, tumefacción articular 3. El compromiso articular fue múltiple en 13 pts y único en 1 pte. Las articulaciones comprometidas fueron: tobillos 4 pts, rodillas 7 pts, caderas 5 pts y codos 1 pte, siendo la afectación bilateral en 12 casos. En 7 pacientes se efectuó tratamiento quirúrgico y en 7 el tratamiento fue sintomático. Todos los pts habían recibido corticoides de acuerdo al protocolo de tratamiento de LA: 4 pts (Prot I y II), 8 pts (Prot I, II y pulsos en el Mto) 1 pte (Consolidación de LMA) y 1 pte (Consolidación de LMA e Inmunosupresión post TMO). La edad de los pts y el cuadro clínico de esta serie coincide con lo descripto previamente, así como la exposición a altas dosis de corticoides. El incremento en sobrevida en los pacientes con LA ha hecho más frecuente la aparición de secuelas como la ON que provoca en quienes la padecen períodos prolongados de actividad física restringida. El conocimiento de esta complicación contribuye a acelerar su apropiado diagnóstico y el tratamiento correspondiente.

ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS DE LA REGIÓN 11q23 DETECTADAS POR CITOGENÉTICA CLÁSICA Y FISH EN 56 PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA AGUDA.

OLAP11

Gallego M, Maigua G, Rampazzi A, Rossi J, Felice M, Alfaro E, Alonso C. Laboratorio de Citogenética-Servicio de Genética-Servicios de Inmunología-Hemato-Oncología-Hospital de Pediatría «Prof.Dr.J.P.Garrahan».

Las anomalías cromosómicas involucrando la región 11q23, con rearreglo del gen MLL, representan un grupo bien definido de pacientes con leucemias agudas de la infancia, asociadas a mal pronóstico. Es de destacar que no todos los casos con anomalías 11q23 implican rearreglos del MLL y que existen otros donde sólo puede detectarse el rearreglo por técnicas moleculares o por FISH. El objetivo del trabajo es el de comunicar los hallazgos citogenéticos en una serie de 56 pacientes pediátricos con LA, 31 LLA y 25 LMA en los que se observó la presencia de rearreglos de 11q23. Todos los casos se estudiaron por bandedo G y 10 pudieron además estudiarse por FISH. En 55 casos la anomalía de la región 11q23 se detectó por bandedo G y en un solo caso por FISH. Las traslocaciones recurrentes más frecuentes en los pacientes con LLA fueron: t(4;11), t(11;19), y t(1;11) y en LMA: t(9;11), t(10;11), t(11;17), t(X;11) y t(4;11). Se detectaron 6 casos con delección 11q23 y 3 con anomalías infrecuentes: una inversión inv(11)(p15q23), inv(11)(q13q23) y una traslocación compleja t(4;11;10) que, a nuestro conocimiento, no ha sido descrita previamente. En los 9 casos de los 10 estudiados por FISH se observó correlación con el bandedo G con separación de la señal del gen MLL (split signal FISH) y en la inv(11)(p15q23) no se detectó el rearreglo. Sin embargo se halló rearreglo MLL en una traslocación atípica t(4;11)(q21;q13) que fue estudiada por la sospecha diagnóstica de estar involucrado dicho gen. Dado el valor pronóstico de rearreglos del gen MLL, destacamos la utilidad del FISH como un muy buen complemento del bandedo G.

SEGUNDAS ENFERMEDADES MALIGNAS (SEM) EN PEDIATRÍA: EXPERIENCIA EN UNA INSTITUCIÓN.

OLAP12

Botana C, Alfaro E, Alderete D, Zubizarreta P, Rose A, Chantada G, Scopinaro M y Felice M. Hospital de Pediatría J P Garrahan. Bs. As.

Las SEM en pediatría presentan una incidencia del 8 al 12%, como evento adverso en el tratamiento de la enfermedad de base. El objetivo de este estudio fue describir las SEM en 18 años de experiencia en nuestra institución. Se evaluaron 30 pts (M:16/F14) con SEM entre Agosto'87 y Junio'05, con una media de edad 5.6 (rango 0.3 a 15) años. Para su análisis se dividieron a los pts en 2 grupos: Grupo I: pts tratados previamente por enfermedad hematológica maligna (n=15): 8 LLA, 2 LMA, 3 LH, 2 LNH y Grupo II: pts tratados por tumores sólidos (n=15): 5 RTB, 2 ependimoma, 2 RMS, 1 MBT, 1 osteosarcoma (OS), 1 t. de saco vitelino, 1 germinoma SNC, 1 T de Wilms y 1 NBT. En el grupo I se observaron como SEM: 9 LMA, 1 LLA, 1 leucemia de linaje ambiguo, 1 LH, 2 glioma maligno, 1 OS y en el Grupo II: 6 LMA, 2 linfoma leptomenigeo, 1 OS, 2 S Ewing, 1 astrocitoma, 1 fibrohis-tiocitoma y 1 sarcoma SNC. La latencia media para el desarrollo de la SEM fue de 55.6 (rango 2 a 174) m, sin diferencias entre ambos grupos, mientras que la latencia media para el desarrollo de SEM hematológicas (n=20) fue 18 (2-89) m y para desarrollar un tumor sólido como SEM (n=10) fue 94 (16-174) m. Como tratamiento de su primera enfermedad maligna 10 pts recibieron sólo QMT, 2 pts sólo RDT y 18 pts tratamiento combinado con QMT y RDT. De los 20 pts irradiados sólo 7 presentaron una segunda enfermedad maligna en el área de irradiación. Todos los pts recibieron tratamiento para su SEM, y actualmente 9/20 con SEM hematológica se encuentran en RC (1 en tratamiento), mientras que de 5/10 de las SEM como tumor sólido, se encuentran vivos (3 en RC, 1 en tratamiento y 1 con enfermedad progresiva). **Conclusiones:** 1-La SEM más frecuente es la LMA, encontrando en nuestra serie una incidencia baja de OS. 2-Se observa una latencia más prolongada para el desarrollo de SEM tumor sólido. 3- En las SEM hematológica, un segundo tratamiento puede ofrecer resultados semejantes a los de las enfermedades hematológicas *de novo*.

LEUCEMIA MEGACARIOBLÁSTICA AGUDA EN PEDIATRÍA: EXPERIENCIA EN UNA INSTITUCIÓN.

OLAP13

E Alfaro, J Rossi, M Gallego, M Gutter, A Candás, L Fraquelli, A Latella y M Felice. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan (HPG)

La Leucemia Megacarioblástica Aguda (M7) es una entidad infrecuente representando entre 3-5% de LMA pediátrica, asociada frecuentemente a Síndrome de Down (SD) y con un pobre pronóstico. Desde Ene'90 a Jun'05 ingresaron a HPG 302 ptes con LMA de los cuales 39 presentaban componente megacarioblástico. Fueron tratados con 3 protocolos sucesivos basados en la estrategia del BFM. De los 39 ptes, 20 tenían SD (51%) y 19 eran no Down (ND) (49%). De los ptes con SD, 7 presentaron SMT, siendo todos <60 d al diagnóstico (Dx). El Rto medio WBC: 57.7 (r:17.7-120)/mm³. Rto plaquetas: 98,7 (r:25-270)/mm³. De los SMT obtuvieron RC 6 ptes (86%) y 1 pte falleció antes de alcanzar la RC (a 2 m del Dx). Un pt murió en RC y 1 pt desarrolló M7 (a 15 m del Dx), continuando en RC 5 ptes (71,4%). De los ptes con SD, 14 presentaron M7 (M:7/F:7). Edad media 23,4 m (r:12-44 m), Rto WBC: 15.9 (r:3.2-74.7)/mm³. Rto plaquetas: 34.7 (r:6-70)/mm³. Presentaban antecedentes MDP 6 ptes. La Rta a la inducción fue: RC:11 ptes (78,5%) y muerte: 3 ptes (21%). De los 11 ptes que obtuvieron RC: 2 ptes fallecieron en RC (18%) y 9 (82%) continúan en RC. Los 19 ptes ND con M7 (M:10/F:9) tenían una edad media:29.6 m (r:5-122 m), un Rto medio WBC: 40.6 (r:2.7-250)/mm³ y Rto plaquetas:73.3 (r:8-422)/mm³. Antecedentes de MDP: 2 ptes. La Rta a la inducción fue: RC: 10 ptes (53%), muerte: 4 ptes (21%), Rta nula: 4 ptes (21%) y 1 pte falleció antes de iniciar tto. De los pacientes que obtuvieron RC: presentaron recaídas 5 ptes (50%) (4 MO y 1 MO+SNC) y 2 ptes (20%) fallecieron en RC, continuando en RC 3 ptes. La pSLE (EE) fue de 61 (14%) para SD y de 12 (8)% para ND (p= 0,0127), con media de seguimiento de 92 (7-184) m. **Conclusiones:** Se identifican claramente 3 poblaciones de ptes: 1- Los SMT que sólo requieren tratamiento de soporte y control posterior, 2-Las LMA M7 en SD con Rta favorable al tratamiento pero con eventos tóxicos severos y 3- Las LMA M7 en ptes ND, con pobre Rta a la quimioterapia y alta toxicidad.

QUIMIOTAXIS DE NEUTRÓFILOS MEDIADA POR RECEPTORES A UDP-GLUCOSA TIPO P2Y₁₄.

OM01

Carbia C¹; Millan L¹; Merelli A¹; Lazarowski E²; Lazarowski, A¹
1. Dpto. Bioq. Clin.-Hematología. FFyB-UBA, Bs As; 2. School of Medicine, University of North Carolina, USA.

Los receptores purinérgicos P2Y₁, P2Y₂, y P2Y₁₄, se expresan en varios tipos celulares. Se activan por nucleótidos extracelulares (UTP, ATP, UDP, UDP-glucosa, UDP-galactosa). El P2Y₁₄ se activa sólo con UDP-glucosa, se expresa en astrocitos, células gliales y sanguíneas. La carga de mRNA de P2Y₁₄ en los neutrófilos (PMN) es 20000 mayor a otras células. El rol de P2Y₁₄ en PMN es desconocido y su relación con la quimiotaxis (QTX-PMN) no ha sido estudiada. **Objetivo:** Estudiar la inducción de QTX-PMN con UDP-glucosa. **Métodos:** Los PMN fueron separados con Ficoll-Hypaque, resuspendidos en buffer Hanks (2x10⁶ cel/ml) y enfrentados por duplicado a distintas concentraciones (µM) de UDP-glucosa (a:100; b:10; c:1,0; d:0,1; e:0,01) en cámara de Boyden (37°C-60 min). Control+: fMLP 10⁻⁷ M; Control-: buffer Hanks. Los filtros fueron teñidos con Giemsa y los PMN cuantificados por campo. **Resultados:** Los recuentos (PMN/campo) fueron: a:160/140; b:81/84; c:39/43; d:20/20; e:14/14. **Conclusiones:** La UDP-glucosa fue capaz de inducir quimiotaxis de los PMN en una forma dosis dependiente. Estos datos sugieren un importante rol de la UDP-glucosa extracelular sobre el receptor P2Y₁₄ en la homeostasis de la progenie mielóide.

MECANISMOS DE RESISTENCIA EN PACIENTES CON LMC TRATADOS CON IMATINIB.	OM02
<p>Gargallo P., Rossetti L., Tezanos Pinto M., Bengió R, Larripa I. <i>IHEMA, Academia Nacional de Medicina, Buenos. Aires, Argentina.</i></p>	
<p>Imatinib es el tratamiento de elección en LMC a pesar de la detección de casos de resistencia. La misma está mediada por mutaciones dentro del dominio ABL ó por la amplificación de BCR/ABL. De 62 casos en tratamiento con Imatinib, seleccionamos 26 pacientes (44muestras de ADN) con falta de respuesta citogenética completa (FRCC) con el objetivo de buscar mecanismos genéticos que pudieran explicar la resistencia a la droga. El exón 4 se estudió por PCR- SSCP y la mutación T315I por PCR-ASO. Además, el exón 6 se evaluó por CSGE. FISH se utilizó para detectar la amplificación BCR/ABL. En 7/26 pacientes (27%) identificamos mecanismos que podrían justificar la FRCC. En 4/7 (57%) pacientes detectamos mutaciones en el exón 4. En un caso la secuenciación reveló la mutación L247A. En el exón 6 se detectaron 2/7 (29%) pacientes con las mutaciones T315I y H318L. En un paciente en crisis blástica (1/7; 14%), con manifestaciones extramedulares, identificamos amplificación BCR/ABL. En 6 pacientes con mutaciones (4 en fase crónica, 1 en fase acelerada y 1 en fase blástica), el hallazgo se correlacionó con la pérdida de respuesta hematológica ó progresión clínica de LMC. Conclusión: en el 27% de los casos analizados, los estudios moleculares demostraron mecanismos genéticos de resistencia en pacientes con FRCC al Imatinib. Estos estudios son relevantes pues permitirán optimizar las decisiones terapéuticas a seguir en pacientes con LMC bajo tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa.</p>	
<p>Otros autores: Bullorsky E., Carnavi A., Castro Rios M., Charamelo V., Corrado C., Flores G., Kohan R., Micucci A., Moiraghi B., Pavlosky S., Riva M. y Zerga M.</p>	

HB FLORIDA: VARIANTE NUEVA POR ELONGACIÓN A NIVEL C-TERMINAL DE B GLOBINA CON FENOTIPO DE TALASEMIA INTERMEDIA DOMINANTE HIPERINESTABLE.	OM03
<p>Iparraguirre B., Erramospe B., Pennesi S., Chiappe G., Albuquerque D. M., Sonati M. F. Maro A. <i>Laboratorio de Patología Eritrocítica, H. Francés, Bs. As. Argentina. Universidad de Campinas, UNICAMP, Brasil.</i></p>	
<p>Niña de 8 años, argentina de ascendencia española con cuadro clínico y laboratorio compatible con talasemia intermedia (anemia hemolítica moderada, palidez, ictericia, hepatoesplenomegalia) Hto: 28%, Hb 8.6 g/dL, hematíes $3.8 \times 10^{12}/L$, VCM 73 fL, HCM 22.6 pg, RDW 28%, reticulocitos 13.0%. Morfología glóbulos rojos: anisocitosis, poiquilocitosis, microcitosis, hipocromía, policromatofilia, punteado basófilo y 2% de eritroblastos. No se detectó banda de Hb anormal en electroforesis en acetato de celulosa, pH alcalino, en gel de agarosa pH ácido, electroforesis de cadenas de globina ni por HPLC. Hb A2 5.0%, Hb Fetal 13.0 %, ferritina elevada y pruebas de inestabilidad positivas. Médula ósea: hiperplasia eritroide, moderada diseritropoyesis, depósitos de hierro aumentados y cuerpos de inclusión intraeritroblastos. El secuenciamiento del gen de globina b reveló delección de un nucleótido (-C) entre codones 140/141 (GCC/CTGà GCCTG) que modifica la secuencia C-terminal y agrega 10 residuos a la cadena b [(141) Trp Pro Thr Ser Ile Thr Lys Leu Ala Phe Leu Leu Ser Asn Phe (156) Tyr COOH]. El genotipo de las cadenas a fue normal. La madre es normal clínica y hematológicamente, y el padre, no disponible para el estudio, no refiere patología, por lo cual se postula la posibilidad de una «mutación de novo». Hb Florida es una nueva variante cuya proteólisis en los precursores eritroides de la médula ósea determina el fenotipo de b talasemia dominante hiperinestable.</p>	

Hb SUNSHINE SETH α_1 [α 94 (G1) Asp \rightarrow His].	OM04
<p>Pennesi S., Drelichman G., Basack N., Schwab G., Freigeiro D., Erramospe B., Chiappe G., Sonati MF., Iparraguirre B., Aversa L. <i>Hospital de Niños «R. Gutiérrez. Bs. As., Argentina. Hospital Francés. Bs. As., Argentina. Universidad de Campinas. UNICAMP, Brasil.</i></p>	
<p>Se presenta una variante estructural infrecuente de cadena α con baja afinidad por el O_2, hallada en una niña de 3 años, argentina de ascendencia italiana, que ingresó al hospital por desaturación, sin cianosis. Presentó anemia moderada (Hb: 11.8 gr/dl) normocítica, normocrómica, con reticulocitos, bilirrubina, haptoglobina y ferritina normales. P_{50} en sangre venosa: 30.7 mmHg y PO_2: 28.6 mmHg. Se realizó electroforesis en acetato de celulosa a pH alcalino que mostró una banda de 15.8% entre Hb S y C y en gel de agarosa a pH ácido, una banda próxima al punto de siembra. Hb A₂: 3.0%; Hb F: 0.7%. Electroforesis de cadenas de globina: $\beta + \alpha + \alpha^x$. Pruebas de estabilidad: negativas. Para confirmar el diagnóstico de hemoglo-binopatía con baja afinidad por el O_2 se realizó secuenciación de genes de globina. La secuenciación del gen α no mostró anomalía y en el gen α_1, se detectó una mutación α 94 (G1) Asp\rightarrowHis correspondiente a la Hb Sunshine Seth, originalmente descrita en el gen α_2 con una proporción de 20.0 – 25.0%. Los resultados de los estudios de ambos padres y un hermano fueron normales, postulándose que se trataría de una «mutación de novo». Conclusiones: Las sustituciones de aminoácidos a nivel de la interfase $\alpha_1\beta_2$ como se presenta en la Hb Sunshine Seth [α 94 (G1) Asp\rightarrowHis] afectan la isomerización conformacional que existe entre la forma oxi (R) y deoxi (T), disminuyendo la estabilidad de la forma oxigenada de la Hb. En este caso la mutación encontrada en el gen α_1 explicaría la menor proporción de Hb anormal hallada.</p>	

TRASPLANTE DE MEDULA OSEA NO MIELOABLATIVO (TMO_{noM}) RELACIONADO: EXPERIENCIA DEL GRUPO ARGENTINO DE TRASPLANTE DE MEDULA OSEA (GATMO).	OM05
<p>Napal J, Dengra C., Kusminsky G., Foncuberta C. Rizzi M., Milone G, Milone J. <i>GATMO. Grupo Argentino de Trasplante de Medula Osea</i></p>	
<p>Introducción: el TMO_{noM} es un procedimiento que combina la posibilidad de desarrollo de dosis no mieloablativas de quimioterapia y del efecto injerto vs enfermedad, de la enfermedad injerto vs. huésped (EICH) Objetivo: analizar la evolución de pacientes que recibieron TMO_{noM} con donante histoiéntico relacionado como alternativa terapéutica en 4 centros de nuestro país. Material y Métodos: Se evalúan 28 pacientes, con diagnóstico de: Mieloma Múltiple (5), Enfermedad de Hodgkin (5), Leucemia Mieloblástica Aguda (5) Linfoma No Hodgkin (4), Leucemia Mieloide Crónica (4) y otros(5). Del total, 10 pacientes eran recaídos post Trasplante Autólogo (TAMO). Los acondicionamientos utilizados fueron en su mayoría Fludarabina con Busulfan o Melfalán. El intervalo entre el diagnóstico y el TMO_{noM} en aquellos pacientes sin TAMO previo fue de 30 meses (18 pacientes) y de 10 meses entre la recaída post trasplante autólogo y el TMO_{noM}. Resultados: de los 28 pacientes, con un seguimiento de 11 meses, 11 se encuentran vivos, 10 en RC y 1 en RP. Las causas de muerte fueron: progresión de enfermedad (6p), sepsis (4p), EICH (3p), fallo multiorgánico (2p), insuficiencia cardíaca (1p), hemorragia (1p). La incidencia de EICH aguda fue 56% y crónica 29%. 4 pacientes recibieron infusión de linfocitos. 5 pacientes mantienen RC a los +21; +24; +41; +42 y +50 meses. Conclusión: el TMO_{noM} es un procedimiento factible en diferentes patologías oncohematológicas de alto riesgo. El procedimiento y la EICH demuestran un potente efecto antitumoral.</p>	