

O 1

SIGNIFICADO CLÍNICO DE LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS EN PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNOLÓGICA. Biggi A., Rovó A., Pierdominici M., Sasot A., Huberman A., Dipersio A., Espina S. División Hematología -Hospital J.M. Ramos Mejía. Buenos Aires

Objetivo: evaluar la prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) en pacientes (p) con PTI y comparar la incidencia de trombosis, Reynaud, abortos, evolución a otras enfermedades autoinmunes y requerimiento terapéutico de la PTI en el grupo con aPL + con respecto al grupo negativo. **Material y métodos:** entre marzo/94 y nov/98 se realizó Inhibidor LúpicolL y anticuerpos anticardiolipinas (ACA) IgG/IgM en 55 p con PTI (47 mujeres/ 8 hombres), con edad media de 40,14 años y un tiempo de evolución media de la PTI de 113,05 meses. Se consideró aPL + quienes presentaron IL y/o ACA + en 2 determinación separadas con un mínimo de 3 meses, para ACA IgG ó IgM se consideraron valores + > 20 GPL o MPL. Se realizó un seguimiento prospectivo con una media de 32,41 meses. **Resultados:** de los 55 p, 32 presentaron en forma persistente algún aPL (58,18%) (**Grupo A**), 23 p tuvieron aPL - (**Grupo B**). El aPL más frecuente fue ACA IgG: 23 p; 14p presentaron IL+ y 9p tuvieron ACA IgM +. Ambos grupos tuvieron características demográficas similares. En el Grupo A: 4p tuvieron trombosis, en 4 de ellos se realizó diagnóstico de SAF, otro p evolucionó hacia un LES, 3 p tenían síntomas de Reynaud, se siguieron 8 embarazos y hubo un aborto. En el Grupo B hubo 1 evento trombotico, 1p desarrolló Esclerodermia, 2p tenían Reynaud, se presentaron 3 embarazos, con un aborto. En la comparación de estas características en ambos grupos no hubo diferencias significativas. Al evaluarse el comportamiento de la PTI según haya requerido más de 2 líneas terapéuticas por complicaciones de sangrado tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas. **Conclusiones:** Se observó una elevada prevalencia de aPL en pacientes con PTI que fue de 58,18%. La comparación de las características de ambos grupos con aPL y sin aPL en cuanto a edad, sexo, incidencia de trombosis, evolución a enfermedades autoinmunes, presencia de Reynaud y comportamiento de la enfermedad de base no tuvo diferencias significativas. La determinación de aPL en pacientes con PTI es solamente de utilidad para el diagnóstico diferencial con Síndrome Antifosfolípido y la subsecuente prevención de trombosis.

O 2

PAICA: METODO DE DETECCION DE AUTOANTICUERPOS PLAQUETARIOS EN PACIENTES CON PURPURA TROMBOCITOPENICA INMUNOLOGICA (PTI). G Cerrato, A Rovó, D Puente, G Pombo, R Forastiero, M Martinuzzo. Fund. Favaloro, Htal. R Mejía.

La PTI se caracteriza por destrucción de las plaquetas al depositarse sobre sus membranas autoanticuerpos o complejos inmunes. El sitio de destrucción es usualmente el sistema reticuloendotelial en el bazo y menos frecuentemente en el hígado. Su diagnóstico requiere estudios que demuestren la presencia de estos anticuerpos. Nuestro objetivo es evaluar la eficacia de un método para detectar autoanticuerpos unidos a glicoproteínas específicas de la membrana plaquetaria (PAICA: Platelet-Associated IgG Characterization Assay), y su correlación con los resultados obtenidos por PAIgG (Platelet-Associated IgG). Se estudiaron 37 pacientes (28 mujeres y 9 varones) caracterizados como PTI (trombocitopenia y megacariocitos normales o aumentados en médula ósea). Se investigó la presencia de IgG asociada a plaquetas por PAIgG (Leporrier M et al, 1979) que detecta el total de inmunoglobulina unida a la membrana de la plaqueta intacta y por PAICA (Laurent Macchi et al, 1996), que permite identificar la glicoproteína *target* por el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra: GPIIb/IIIa y IbIX sobre un lisado plaquetario. Catorce pacientes fueron negativos por ambos métodos; 19 tuvieron PAICA positivo y 15 de ellos también PAIgG positivo. Otros 4 pacientes mostraron positividad por PAIgG y no por PAICA. La especificidad encontrada por PAICA fue: 8 contra GPIIb/IIIa, 7 contra IbIX, y 4 contra ambas. En conclusión, el método PAICA confirma la etiología autoinmune sugiriendo que la identificación del antígeno hacia el cual están dirigidos los anticuerpos provee una ventaja importante en el diagnóstico de PTI.

O 3

ANEMIA EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C TRATADOS CON RIBAVIRINA E INTERFERÓN.

Rendo P., Rosso A., Gómez F., González E., Fernández JL., Grupo para el estudio del HCV. Bio Sidus, CDM.

Estudiamos la anemia por ribavirina (RV) y su impacto sobre el tratamiento, en 50 pacientes con hepatitis crónica C tratados con RV (1.2 g/día) e interferón recombinante $\alpha 2b$ (3MUI, 3 v x s), durante 48 semanas. Se consideraron los pacientes con un descenso de la Hb ≥ 2 g/dl y se evaluaron 31 de ellos con reticulocitos, receptor soluble de transferrina (RST), haptoglobina, LDH y prueba de Coombs directa. Se asumió hemólisis con uno o más de estos parámetros positivo e inhibición de los progenitores eritroides con bajos niveles de reticulocitos y RST. Tuvieron descenso de hemoglobina 42/50 pacientes (84%) y anemia (Hb < 11.5 g/dl) 28/50 (56%). Se detectó hemólisis en 18/31 pacientes (58%) (grupo I) e inhibición de los progenitores eritroides en 13/31 (42%) (grupo II). La media de reticulocitos fue $4.3 \pm 1.9\%$ para el grupo I y $2.4 \pm 0.8\%$ para el grupo II ($p < 0.001$) y la de RST 26 ± 11 nM/L en el grupo I y 18 ± 5 nM/L en el grupo II ($p < 0.05$), con haptoglobina y LDH sin diferencias entre ambos grupos, y prueba de Coombs directa negativa en todos. En 30/50 pacientes (60%) fue necesario reducir la dosis de RV y en 4/50 (8%) suspender el tratamiento por anemia severa. En 16/28 pacientes con anemia (57%) y en 7/22 sin anemia (32%) se obtuvo respuesta virológica ($p = 0.07$). Concluimos que la anemia de intensidad moderada fue un hallazgo frecuente en los pacientes tratados con RV e interferón. Aunque la hemólisis fue su principal mecanismo de producción, la inhibición de progenitores eritroides representó el 42% de los casos. Si bien la anemia fue la causa de suspensión del tratamiento en algunos pacientes, no fue un factor predictivo de falta de respuesta.

O 4

CORRELACIÓN DEL INMUNOFENOTIPO POR CITOMETRIA DE FLUJO MULTIPARAMETRICA (CFM), CITOGENETICA (C) Y BIOLOGIA MOLECULAR (FISH Y PCR) EN PACIENTES CON LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA (LPA).

Pardo L, Monreal M, Giere I, Lombardi V, Pavlovsky M(h), Corrado C, Fernández I. FUNDALEU, Buenos Aires.

La LPA PML/RARA* es una entidad definida con respuesta a una terapia específica. Dada la urgencia de iniciar el tratamiento, se evaluó la utilidad de la CFM como método de identificación rápida de LPA. Se estudió el inmunofenotipo en 62 pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA); 14 fueron clasificadas como FAB M3/M3v, 12 t(15;17)* y 2 t(15;17); y 48 como FAB no M3. El perfil definido por la presencia simultánea de 6 características (car.): autofluorescencia, patrón CD15/CD34 definido, HLA DR(-), CD13+, CD33+ y población única de blastos, fue consistente en la totalidad de los 12 casos FAB M3 t(15;17)*. Los 2 casos LMA M3 t(15;17)* presentaron un perfil que difiere en sólo 1 de las 6 car. De 47 LMA no M3, sólo 2 mostraron 5 car. de este patrón, mientras que el 87% presentaron no más de 3. Por análisis de multivarianza, la mejor combinación de variables para discriminar entre ambos grupos fue la autofluorescencia ($p = 0.000$) con el patrón CD15/CD34 ($p = 0.003$). Se investigó también enfermedad mínima residual (EMR) en 19 médulas óseas (MO) de 5 pacientes con LPA en remisión completa (RC), por CFM, C, FISH y PCR (fin inducción, 1ª y 2ª consolidación y mantenimiento). Por CFM y PCR 18 MO fueron (-); 10 de ellas testeadas por FISH fueron (-). Se detectó EMR en 1 MO por los 4 métodos. La LMA M3 t(15;17)* muestra un perfil inmunofenotípico específico que permite objetivar el diagnóstico morfológico inicial, y detectar EMR.

O 5

Asociación de antígenos HLA-Clase II locus DR con patología hematológicaEtchegoyen O¹, Piccinelli, G², Gardenal L², Mansilla E², Menna M.E², Milone J¹, Morales V.H¹

1- ITMO. Instituto de Trasplante de Médula Ósea. La Plata. Argentina.

2- Histocompatibilidad. CUCAIBA. La Plata. Argentina.

Objetivo: Comparar frecuencias HLA-Clase II (locus DR), en patología hematológica y en población sana.**Material y Métodos:** En el período 95/98 fueron tipificados 238 pacientes para posible trasplante alogénico de médula ósea. Las patologías estudiadas fueron: AA (n=52), LMA (n=66), LLA (n=61) y LMC (n=59).Se comparó la frecuencia en población enferma con 2000 controles sanos. El método de tipificación empleado fue PCR-SSP y PCR-SSO. Se calculó riesgo relativo (RR), Fracción Etiológica (FE) y cálculo de probabilidad, χ^2 con corrección de Yates.

Resultados:		N	%	RR	p.	FE
AA	Pacientes	26	50	5,6	< 0,00001	41%
DR15 +	Sanos	283	7,4			
LMA	Pacientes	30	45,4	1,7	0,03	19%
DR4 +	Sanos	645	17,8			
LMC	Pacientes	21	35,6	1,8	0,04	16%
DR11 +	Sanos	470	12,5			

Discusión: Del estudio efectuado de alelos HLA en Clase II (locus DR), surge una asociación positiva de DR15 con AA (RR=5,6; FE=41%; $p<0.00001$), de DR4 con LMA (RR=1.7; FE=19%; $p=0.03$) y de LMC con DR11 (RR=1.8; FE=16%; $p=0.004$). Dicha presencia indicaría una susceptibilidad aumentada para padecer estas enfermedades.

O 6

RECEPTORES HISTAMINICOS H₂, AMPc Y DIFERENCIACION CELULAR LEUCEMICA

Brodsky, A., Davio, C., Shayo, C., Lemos, B., Barboza, M., Sanchez Avalos, J.C. División Hematología (Hospital de Clínicas), U.B.A. I.B. y M.E., CON. y CET.

Con el objeto de explorar su potencial empleo terapéutico, se estudiaron la vía de señalización y los roles regulatorios del receptor H₂, en células leucémicas humanas.Por ensayos de binding, se hallaron sitios de unión tipo H₂, en casi todas las muestras de M.O. y S.P. -con diferentes grados de infiltración- de pacientes con L.A., sugiriendo que el receptor H₂ se expresa en células hemopoyéticas normales y leucémicas.La línea U-937 presenta receptores H₂ acoplados a la síntesis de AMPc. Su estímulo no produjo cambios proliferativos, ni diferenciación, pero sí un aumento transitorio, vía proteína quinasa A (PKA), en la expresión de Fos y Jun, sin disminución de Myc.Se hipotetizó que el fracaso del estímulo H₂ para diferenciar las células U-937 podría deberse a que la activación de la PKA que generan es breve. Concordante con esto, los receptores H₂ mostraron una veloz desensibilización homóloga (T. ½ = 20').En cambio la forskolina, un activador directo de la adenil ciclase, no desensibilizó su estímulo tras 24 horas de incubación; inhibió la proliferación U-937 a las mismas concentraciones en que estimuló la síntesis de AMPc (C.E.₅₀ = 22 µM); e indujo su diferenciación, evidenciada por reducir NBT y migrar en respuesta al C5a.**Conclusión:** La desensibilización veloz de un receptor que transduce una señal diferenciadora, como el H₂ en las células U-937, podría ser un mecanismo patogénico de la malignización, al bloquear estímulos madurativos en la célula neoplásica.

O 5

Asociación de antígenos HLA-Clase II locus DR con patología hematológicaEtchegoyen O¹, Piccinelli, G², Gardenal L², Mansilla E², Menna M.E², Milone J¹, Morales V.H¹

1- ITMO. Instituto de Trasplante de Médula Ósea. La Plata. Argentina.

2- Histocompatibilidad. CUCAIBA. La Plata. Argentina.

Objetivo: Comparar frecuencias HLA-Clase II (locus DR), en patología hematológica y en población sana.**Material y Métodos:** En el período 95/98 fueron tipificados 238 pacientes para posible trasplante alogénico de médula ósea. Las patologías estudiadas fueron: AA (n=52), LMA (n=66), LLA (n=61) y LMC (n=59).Se comparó la frecuencia en población enferma con 2000 controles sanos. El método de tipificación empleado fue PCR-SSP y PCR-SSO. Se calculó riesgo relativo (RR), Fracción Etiológica (FE) y cálculo de probabilidad, χ^2 con corrección de Yates.

Resultados:		N	%	RR	p.	FE
AA	Pacientes	26	50	5,6	< 0,00001	41%
DR15 +	Sanos	283	7,4			
LMA	Pacientes	30	45,4	1,7	0,03	19%
DR4 +	Sanos	645	17,8			
LMC	Pacientes	21	35,6	1,8	0,04	16%
DR11 +	Sanos	470	12,5			

Discusión: Del estudio efectuado de alelos HLA en Clase II (locus DR), surge una asociación positiva de DR15 con AA (RR=5,6; FE=41%; $p<0.00001$), de DR4 con LMA (RR=1.7; FE=19%; $p=0.03$) y de LMC con DR11 (RR=1.8; FE=16%; $p=0.004$). Dicha presencia indicaría una susceptibilidad aumentada para padecer estas enfermedades.

O 6

RECEPTORES HISTAMINICOS H₂, AMPc Y DIFERENCIACION CELULAR LEUCEMICA

Brodsky, A., Davio, C., Shayo, C., Lemos, B., Barboza, M., Sanchez Avalos, J.C. División Hematología (Hospital de Clínicas), U.B.A. I.B. y M.E., CON. y CET.

Con el objeto de explorar su potencial empleo terapéutico, se estudiaron la vía de señalización y los roles regulatorios del receptor H₂, en células leucémicas humanas.Por ensayos de binding, se hallaron sitios de unión tipo H₂, en casi todas las muestras de M.O. y S.P. -con diferentes grados de infiltración- de pacientes con L.A., sugiriendo que el receptor H₂ se expresa en células hemopoyéticas normales y leucémicas.La línea U-937 presenta receptores H₂ acoplados a la síntesis de AMPc. Su estímulo no produjo cambios proliferativos, ni diferenciación, pero sí un aumento transitorio, vía proteína quinasa A (PKA), en la expresión de Fos y Jun, sin disminución de Myc.Se hipotetizó que el fracaso del estímulo H₂ para diferenciar las células U-937 podría deberse a que la activación de la PKA que generan es breve. Concordante con esto, los receptores H₂ mostraron una veloz desensibilización homóloga (T. ½ = 20').En cambio la forskolina, un activador directo de la adenil ciclase, no desensibilizó su estímulo tras 24 horas de incubación; inhibió la proliferación U-937 a las mismas concentraciones en que estimuló la síntesis de AMPc (C.E.₅₀ = 22 µM); e indujo su diferenciación, evidenciada por reducir NBT y migrar en respuesta al C5a.**Conclusión:** La desensibilización veloz de un receptor que transduce una señal diferenciadora, como el H₂ en las células U-937, podría ser un mecanismo patogénico de la malignización, al bloquear estímulos madurativos en la célula neoplásica.

O 7

MUTACION EN EL CODON DE TERMINACION DEL GEN α_2 .

Noguera N, Bragós I, Rodríguez H, Milani A.

Cátedra y Servicio de Hematología. Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Universidad Nacional de Rosario. Suipacha 531. Rosario. Santa Fe. Argentina.

La Hb Constant Spring (Cs Sp) es la mayor causa de α th no deleción en el Sudeste Asiático y sur de China. Es causada por una mutación en el codon de terminación del gen α_2 produciendo un RNAm inestable, el cual codifica una proteína de 172 residuos, en lugar de los 141 de la α globina normal. En este trabajo presentamos los datos clínicos y de laboratorio, así como la identificación a nivel molecular de una Hb Cs Sp homocigota en un individuo argentino cuyos padres son originarios de Sicilia. Los estudios moleculares consistieron en: -amplificación del gen α_2 , seguida de digestión enzimática e -identificación por PCR-ARMS para diferenciar entre la Hb Cs Sp y otras del codon de terminación, como la Hb Icaria. Este caso constituye el primero descrito en occidente, presentando una expresión clínica similar a los descritos en el Sudeste Asiático que consiste en anemia moderada con un cuadro hemolítico franco con ictericia y esplenomegalia que contrasta con la leve expresión de los casos de α th homocigota por deleción de 3.7 o 4.2 Kb. Esto se debe a que la acumulación de α^{CS} y su oxidación determina un aumento en la rigidez de la membrana con alteración de la estabilidad mecánica e hidratación celular, produciendo una hemólisis mas severa. Sin embargo, en los casos heterocigotos la producción de Hb Cs Sp es muy baja (0-1 %) y cursan con valores normales tanto de Hb como VCM, por lo que suelen pasar desapercibidos. Por tanto es posible que existan mas casos y debería ser considerada como posible su asociación en casos de enfermedad de la Hb H en occidente, en los cuales aún no se halla resuelto su alteración molecular.

O 8

PREVALENCIA DE LA DELECIÓN $\alpha^{3,7}$ EN UNA POBLACIÓN DE ROSARIO. ARGENTINA

Noguera N, Bragós I, Morisoli L, Milani A.

Cátedra y Servicio de Hematología. Hospital Provincial del Centenario. Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Universidad Nacional de Rosario. Suipacha 531. Rosario. Santa Fe. Argentina.

La presencia de Hb Bart en la sangre de cordón umbilical fue propuesta como indicador de α talasemia (th) por Weatherall en 1963 y la microcitosis neonatal unida al aumento de Hb Bart en mayor o menor cuantía son universalmente aceptados como criterios diagnósticos de α th. Sin embargo, se sabe que en los casos de deleción de un solo gen α no se observa microcitosis y la electroforesis de hemoglobinas a pH alcalino carece de sensibilidad para detectar la presencia de Hb de Bart en baja proporción. Se considera que las α th constituyen probablemente el desorden unigénico más ampliamente distribuido en el mundo y la deleción $\alpha^{3,7}$ es la mutación mas frecuentemente hallada. El objetivo del presente trabajo fue determinar la presencia de α th en nuestra población para ello hemos analizado 275 muestras de sangre de cordón de niños nacidos en el Hospital Provincial del Centenario de Rosario por PCR, mediante amplificación alelo específica para la deleción $\alpha^{3,7}$, detectándose 5 heterocigotas y un homocigota. Con los 550 cromosomas analizados calculamos para la mutación $\alpha^{3,7}$ una frecuencia alélica de 0.013; contribuyendo con esto al conocimiento de prevalencia en nuestra población, para la cual hasta la fecha no hay datos publicados.

CARACTERIZACIÓN DE ($\delta\beta$)⁰ TALASEMIA POR BIOLOGÍA MOLECULAR.

Abreu MS, Rossetti LC, Basack N, Targovnik HM y Varela V. Cátedra de Genética y Biología Molecular, Facultad de Farmacia y Bioquímica, U.B.A. y Servicio de Hemato-oncología del Htal. de Niños R. Gutierrez. Buenos Aires, Argentina.

Introducción: Las $\delta\beta$ -talasemias se caracterizan por aumento de Hb F. El defecto se debe a deleciones que remueven parcial o totalmente el gen que codifica para δ -globina, totalmente el que codifica para β -globina y la región intergénica en el cromosoma 11 donde mapean. La variante Siciliana es la más frecuente en el Mediterráneo y corresponde a una deleción de 13,4 Kb, desde el IVS-2 del gen de δ -globina hasta 5,4 Kb del extremo 3' del gen de β -globina.

Materiales y métodos: Se estudiaron 10 pacientes con diagnóstico hematológico compatible con $\delta\beta$ -talasemia heterocigota, un paciente doble heterocigota $\delta\beta$ -talasemia/ β -talasemia (IVS-2 nt 745), y otro con genotipo $\delta\beta$ -talasemia/Hb S, pertenecientes a 5 familias genéticamente no relacionadas. Los heterocigotas presentaron anemia leve, hipocrómica y microcítica. Valor promedio de Hb F: 9,4 % (4,1-18,6%) y de Hb A₂: 1,9 % (1,4-2,5%). El ADN genómico de cada paciente, purificado a partir de muestras de sangre periférica, se analizó por 2 PCR-aleoespecíficas: para la secuencia normal del gen δ -globina (producto de amplificación de 667 pb) y para la ($\delta\beta$)⁰ talasemia variante Siciliana (producto de amplificación 306 pb).

Resultados: En todos los casos analizados se confirmó la presencia de un alelo de ($\delta\beta$)⁰ talasemia variante Siciliana. **Conclusión:** la variante Siciliana predomina en la población argentina, acorde con la prevalencia de ascendencia mediterránea.

VARIANTES BETA TALASEMICAS POCO FRECUENTES EN LA POBLACION ARGENTINA.

Rossetti LC, Abreu MS, Binaghi A, Targovnik HM y Varela V. Cátedra de Genética y Biología Molecular, Fac. de Farmacia y Bioquímica, U.B.A., Servicio de Hemato-Oncología del Htal. de Niños R. Gutierrez y División Hematología del Htal José de San Martín». Bs. As., Argentina.

El análisis molecular de 183 portadores β -talasémicos genéticamente no relacionados permitió establecer que 95 % de alelos presentes en la población argentina corresponden a las mutaciones: codón 6(-A), IVS-1 nt 1, 6 y 110, codón 39 e IVS-2 nt 1 y 745. Con el fin de identificar las mutaciones presentes en los 9 pacientes no tipificados se siguió la siguiente **metodología:** 1-amplificación de ADN genómico por PCR, 2-análisis de los productos amplificados y digeridos con Dde I por SSCP (Single-strand conformation polymorphism) y 3-secuenciación por el método de Sanger de las muestras que presentaron bandas con movilidad electroforética anormal en SSCP. **Resultados:** se identificaron 2 mutaciones diferentes en 3 grupos familiares no relacionados: **A:** mutación IVS-1(-1) o codón 30 (C-G) (Hb Monroe) (fenotipo β^0 -talasémico por alteración de secuencia consenso de splicing) presentes en una mujer adulta (origen iraní) y niño (origen sirio libanés); **B:** mutación codón 44 (-C) (fenotipo β^0 -talasémico por corrimiento del marco de lectura) en una mujer adulta (origen árabe) y su hijo que presenta un genotipo doble heterocigota mutación 44 (-C) / Hb S.

Conclusión: la estrategia metodológica utilizada permitió la identificación de 2 mutaciones talasémicas reportadas como de baja frecuencia en poblaciones del Medio Oriente, no descriptas anteriormente en nuestra población.

O 11

BETA TALASEMIA (β T) MAYOR. A. Feliu, A. Cygler, G. Sciuccati, M. Bonduel, L. Díaz, A. Roldán, A. del Pozo, V. Fano, V. Orazi, M. Ciaccio, Hospital de Pediatría JP Garrahan, Bs As.

Desde 1989, fueron admitidos 40 pacientes (pts)(25v/15m)(Edad mediana: 4.33 años, rango 0.24-17). El análisis molecular demostró: C39: 30.8%; IVS-I nt 110: 23.1%; IVS-I nt 6: 15.4%; -87:4.6%; IVS-I nt 1: 6.2%; IVS-II nt 745: 4.6%; IVS-II nt 1: 4.6%; -101: 1.5%; IVS-I nt -3:1.5 %; Frameshift 6:1.5%; 88 Siciliana: 1.5%; Hb Lepore: 1.5%; desconocida: 1.5 %. Los genes alfa globina fueron normales y 6 pts fueron hete-rocigotas para γ^c -158 (7.7%). 32 pts se transfundieron regularmente, 2 pts esporá-dicamente, 1 pt no se transfundió. El trasplante de médula ósea se realizó en 3 pts. Un pt solicitó consejo para iniciar tratamiento quelante. 1 pt rechazó el tratamiento trans-fusional Los pts recibieron glóbulos rojos desplasmatizados (GRD) leucodepletados. Se detectaron aloanticuerpos en 3 pts (8%). Las infecciones relacionadas a trans-fusiones fueron HBV 1 pt, HCV 1 pt, y enfermedad de Chagas 1pt. Evolución: requerimiento GRD/Kg/año: 162.63 ± 26 ml; Hb pretransfusional: 9.8 ± 0.23 g/dl; Hb post-transfusional: 13 ± 0.55 g/dl; Hb media: 11.42 ± 0.34 g/dl; ferritina sérica: 1781.5 ng/ml (58.6-4502.6). 29 pts recibieron Desferoxamina (DF), dosis media 38 mg/Kg (23-57). Un pt recibió L1 (75mg/kg/día). 12 pts fueron esplenectomizados y en 3 pts se realizó esplenectomía y colecistectomía. 5 pts presentaron talla baja. Sólo se detectó hipo-gonadismo hipogonadotrópico 1pt, e hipotiroidismo 1pt. β T tiene un origen italiano de acuerdo a las mutaciones halladas. Su tratamiento es costo-so y multidisciplinario.

O 12

Anemia hemolítica crónica producida por una Hb anormal inestable (Hb Estambul β 92 (F8) His→Gln). Iparraguirre, B.; Erramouspe, B.; Chiappe, G., Pennesi S. y Efremov, G. Hospital Francés, Buenos Aires y Research Center for Genetic Engineering, Skopje, Macedonia.

La propósito es una mujer argentina de origen español-portugués de 36 años con anemia hemolítica crónica detectada en la infancia. Fue esplenectomizada y colecistectomizada a los 33 años, con mejoría parcial de la actividad hemolítica. Un hijo de 13 años, aún no esplenectomizado, presenta un cuadro clínico y hematológico similar al de la madre. Los estudios realizados demostraron una Hb inestable (prueba de isopropanol y calor positivas, cuerpos de Heinz positivos). La electroforesis en acetato de celulosa a pH 8.9 mostró la presencia de 2 bandas anormales: una próxima a Hb A₂ y otra entre Hb A y Hb A₂. Ambas bandas representaban 34% de la Hb total. Hb A₂ y Hb F normales. La electroforesis de cadenas de globina en TEB urea- β mercaptoetanol a pH 9 indicó una variante de cadena β . La afinidad por el O₂ resultó ligeramente aumentada. La digestión triptica de la cadena β^* , la separación de péptidos por HPLC en fase reversa y el análisis de los aminoácidos demostró la sustitución de histidina por glutamina, y el análisis del DNA confirmó la mutación CAC→CAG.

O 13

ANEMIA HEMOLÍTICA MICROANGIOPÁTICA Y TROMBOCITOPENIA CON PRESENCIA DE MULTÍMEROS ULTRAGRANDES DE FACTOR VON WILLEBRAND PLASMÁTICO.

Díaz D, Drelichman G, Basack N, Gutierrez M, Schwalb G, Listello V, Maro A, Abreu S, Choclin A, Freigeiro D, Kempfer A C*, Meschengiesser S*, Bustelo P. Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina de Bs. As. Div. Hemato-Onco-logía, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", Bs As, Argentina.

Los niños con Síndrome Urémico Hemolítico (SUH), sin antecedente de diarrea, constituyen un grupo heterogéneo denominado atípicos o recurrentes, familiares o no, algunos de los cuales pueden cursar con anemia hemolítica microangiopática (AHM) y trombocitopenia (TP) sin compromiso renal. **Objetivo:** Presentar dos pacientes con AHM y TP, de comienzo neonatal, asociado con la presencia de multímeros ultragrandes de Factor von Willebrand plasmático (MUFvWP). **Material y métodos:** Pac. 1: Fem., derivada a los 6 meses de edad por anemia hemolítica y TP con altos requerimientos transfusionales desde el período neonatal. Los estudios demostraron AHM y TP con médula ósea hiperplasiada. Se descartaron patologías inmune y de la Hemoglobina, enzimas y membrana eritrocitaria. Estudios de función renal normales. No antecedentes familiares. Se detectó la presencia de MUFvWP. Estudio familiar normal. La infusión de plasma fresco congelado (PFC) cada 14 días ha permitido evitar la hemólisis y TP. Pac. 2: Masc, 6 años de edad, con antecedentes de episodios recurrentes de AHM y TP relacionados a cuadros infecciosos, que requirieron transfusiones en cada uno de ellos desde el período neonatal. No se detectaron alteraciones hematológicas salvo la presencia de MUFvWP durante los episodios infecciosos acompañando a las crisis hemolíticas, retornando posteriormente al patrón normal intercrisis. Función renal normal. Se decidió infundir PFC ante cada episodio infeccioso no repitiendo desde ese momento el cuadro hematológico. **Discusión:** Se trata de dos niños con AHM y TP, sin compromiso renal asociado, con patrones diferentes de hemólisis (uno, permanente y otro, asociado a infecciones), de inicio neonatal, que presentan como factor común la presencia de MUFvWP. La terapia con PFC normalizó ambos pacientes, lo que haría suponer la existencia en el PFC de un factor (enzima?) ausente en el plasma de estos niños que justifique la presencia de MUFvWP sin clivar, los que sin ser específicos, podrían contribuir a la aparición de AHM y TP, en forma similar a los episodios de SUH atípicos sin alteración renal.

O 14

DATOS PRELIMINARES, FORMAS DE PRESENTACION Y EVOLUCION DE 80 PACIENTES (Pc) CON ESFEROCITOSIS HEREDITARIA (SH).

L Feldman, G Drelichman, D Freigeiro, R Najle, M Rtoni, M Cela, N Basack, P Bustelo. UNICEN Tandil. Hospital de Niños R. Gutierrez- Bs As.

Se describe la forma de presentación y evolución de 80 pc con SH y estudios bioquímicos y moleculares de 20 pc. Diecinueve pc (23.7%) resultaron ser fenotípicamente no dominantes. **Formas de presentación:** Típica: 47pc (58.7%), Severa: 21 (26.2%), Leve: 12 (15%), Anemia: 73 (91.2%), Ictericia: 25 (31.5%), Esplenomegalia: 44 (55%), Hepatomegalia: 14(17%). **Evolución:** crisis hemolítica: 30pc 69 episodios, crisis aplásica: 14pc 14 episodios ; transfusiones (trs.): 52pc (65%) recibieron 249 trs (el 36% recibió entre 1 y 2, el 22.5% entre 3 y 10, y el 6% más de 10). Esplenectomía (epl) 43pc (54%). Edad media al diagnóstico (diag.) 5 años (14d-14a), edad media a la cirugía 7.4 (2-15) años, tiempo medio entre diag. y epl. 2 años. Los valores de Hb y reticulocitos fueron: 8.5 gr/dl y 9% y de 13 gr/dl y 4.7% al diag. y pos epl. respectivamente. 40 pc (88.8%) fueron esplenectomizados antes de los 10 años de edad, y 12 pc (26.6%) antes de los 5 años. Mortalidad por procedimiento 0. **Estudios bioquímicos:** en 20 pc se realizó estudio de proteínas de membrana en SDS PAGE en gel discontinuo (Laemmli) gradiente 5 a 10% o método de Fairbanks. En 7 pc se comprobó deficiencia de espectrina, relación Sp/Banda 3 (B3) <1, en dos de ellos probablemente secundaria a deficiencia de ankirina (ankirina/B3 normal en presencia de hiper reticulocitosis). Disminución de B3 en 4 pc. Los datos presentados demuestran la gran heterogeneidad clínica de la SH. La esplenectomía es factible de realizar a edades tempranas sin complicaciones de relevancia clínica.

O 15

ANEMIA HEMOLITICA AUTOINMUNE EN PEDIATRÍA. Alba L., Martínez M., Costa A., Ninomiya M., Cabreiros G., Jakus O., Fynn A., Gómez S., Ferrere E., Armendariz H. Hospital de Niños S.M. Ludovica. La Plata.

En los últimos 5 años se diagnosticaron en nuestro Servicio 17 anemias hemolíticas autoinmunes (AHA), 9 varones y 8 mujeres. La mediana de edad fue de 5 años (r 7 meses- 15 años) siendo 11 ptes menores de 10 años - 7 varones. Todos los ptes presentaron palidez, 10 ptes ictericia, 5 ptes esplenomegalia. La mediana de Hb al diagnóstico fue de 6,1 gr/dl. Ocho ptes tenían AHA por anticuerpos calientes: 1 pte. asociado a neumatía, 1 pte. asociado a infección urinaria, 1 pte. asociado a virus sincicial respiratorio. 1 pte. FAN +, 1 pte asociado a linfoma de Hodgkin en recaída, 1 pte. asociado a LES, 1 pte. con Síndrome de Evans, 1 pte. sin causa aparente.

Cinco ptes. tenían AHA por anticuerpos fríos: 1 pte asociado a infección urinaria, 2 ptes asociado a primoinfección por Epstein Barr, 1 pte asociado a virus herpes y 1 pte asociado a neumatía. AHA por anticuerpos mixtos en 4 ptes: 1 asociado a Síndrome antifosfolípido, 2 ptes asociado a LES y 1 pte sin causa aparente. Recibieron tratamiento con prednisona a 2 mg/kg solo 6 ptes (4 AHA tipo mixto, 1 por Ac calientes y 1 por Ac fríos). De los 11 ptes menores de 10 años; en 7 la AHA se asoció a enfermedades infecciosas virales o bacterianas y solo 3 requirieron tratamiento con corticoides. De los 6 ptes mayores de 10 años (4 mujeres- 2 varones) en 3 mujeres la AHA se asoció a LES, en 1 pte a Síndrome antifosfolípidos, 1 pte asociado a linfoma y en 1 a neumatía.

Conclusión: Todos los ptes tuvieron evolución favorable. La AHA, en el grupo de ptes menores de 10 años fue secundaria a episodios infecciosos, mientras que en el grupo de mayores de 10 años se asoció con enfermedades sistémicas.

O 16

Hb Rambam ($\beta 69$ (E13) Gly \rightarrow Asp)/ β^0 talasemia (β CD5(-CT)) Erramouspe, B.; Iparraguirre, B.; Chiappe, G.; Pennesi, S. y Efremov, G. Hospital Francés, Buenos Aires y Research Center for Genetic Engineering, Skopje, Macedonia.

Se describe por segunda vez en la literatura una familia argentina de origen italiano-libanés con Hb Rambam encontrada en el propósito (varón de 12 años) en combinación con β^0 -talasemia heterocigota. El mismo cuadro clínico hematológico presentaba su hermano de 16 años. El padre resultó ser heterocigota para Hb Rambam y la madre heterocigota para talasemia β CD5(-CT) por el estudio biomolecular del gen β . La electroforesis de Hb en acetato de celulosa a pH alcalino detectó una variante de Hb anormal rápida que por electroforesis en urea β -mercaptoetanol a pH 9.0 mostró ser de cadena β . La separación y cuantificación de las Hbs presentes por cromatografía en columna de DEAE-Sefadex demostró en el propósito y en su hermano ausencia de Hb A, la Hb anormal en proporción de 94%, Hb A₂ 4.0% y Hb F 1.2%. El padre, clínica y hematológicamente asintomático, presentaba la Hb rápida en proporción de 40%. La madre, con moderada anemia hipocrómica microcítica, fue portadora de β -talasemia heterocigota con Hb A₂ 4.2% y Hb F 0.7% y una hermana de 18 años normal. La digestión triptica, HPLC en fase reversa para separación de péptidos y análisis de los aminoácidos demostró la sustitución en $\beta 69$ (E13) de glicina por ácido aspártico. El análisis del DNA confirmó la mutación GGT \rightarrow GAT.

O 15

ANEMIA HEMOLITICA AUTOINMUNE EN PEDIATRÍA. Alba L., Martínez M., Costa A., Ninomiya M., Cabreiros G., Jakus O., Fynn A., Gómez S., Ferrere E., Armendariz H. Hospital de Niños S.M. Ludovica. La Plata.

En los últimos 5 años se diagnosticaron en nuestro Servicio 17 anemias hemolíticas autoinmunes (AHA), 9 varones y 8 mujeres. La mediana de edad fue de 5 años (r 7 meses- 15 años) siendo 11 ptes menores de 10 años - 7 varones. Todos los ptes presentaron palidez, 10 ptes ictericia, 5 ptes esplenomegalia. La mediana de Hb al diagnóstico fue de 6,1 gr/dl. Ocho ptes tenían AHA por anticuerpos calientes: 1 pte. asociado a neumopatía, 1 pte. asociado a infección urinaria, 1 pte. asociado a virus sincitial respiratorio. 1 pte. FAN +, 1 pte asociado a linfoma de Hodgkin en recaída, 1 pte. asociado a LES, 1 pte. con Síndrome de Evans, 1 pte. sin causa aparente.

Cinco ptes. tenían AHA por anticuerpos fríos: 1 pte asociado a infección urinaria, 2 ptes asociado a primoinfección por Epstein Barr, 1 pte asociado a virus herpes y 1 pte asociado a neumopatía. AHA por anticuerpos mixtos en 4 ptes: 1 asociado a Síndrome antifosfolípido, 2 ptes asociado a LES y 1 pte sin causa aparente. Recibieron tratamiento con prednisona a 2 mg/kg solo 6 ptes (4 AHA tipo mixto, 1 por Ac calientes y 1 por Ac fríos). De los 11 ptes menores de 10 años; en 7 la AHA se asoció a enfermedades infecciosas virales o bacterianas y solo 3 requirieron tratamiento con corticoides. De los 6 ptes mayores de 10 años (4 mujeres- 2 varones) en 3 mujeres la AHA se asoció a LES, en 1 pte a Síndrome antifosfolípidos, 1 pte asociado a linfoma y en 1 a neumopatía.

Conclusión: Todos los ptes tuvieron evolución favorable. La AHA, en el grupo de ptes menores de 10 años fue secundaria a episodios infecciosos, mientras que en el grupo de mayores de 10 años se asoció con enfermedades sistémicas.

O 16

Hb Rambam ($\beta 69$ (E13) Gly \rightarrow Asp)/ β^0 talasemia (β CD5(-CT)) Erramouspe, B.; Iparraguirre, B.; Chiappe, G.; Pennesi, S. y Efremov, G. Hospital Francés, Buenos Aires y Research Center for Genetic Engineering, Skopje, Macedonia.

Se describe por segunda vez en la literatura una familia argentina de origen italiano-libanés con Hb Rambam encontrada en el propósito (varón de 12 años) en combinación con β^0 -talasemia heterocigota. El mismo cuadro clínico hematológico presentaba su hermano de 16 años. El padre resultó ser heterocigota para Hb Rambam y la madre heterocigota para talasemia β CD5(-CT) por el estudio biomolecular del gen β . La electroforesis de Hb en acetato de celulosa a pH alcalino detectó una variante de Hb anormal rápida que por electroforesis en urea β -mercaptoetanol a pH 9.0 mostró ser de cadena β . La separación y cuantificación de las Hbs presentes por cromatografía en columna de DEAE-Sefadex demostró en el propósito y en su hermano ausencia de Hb A, la Hb anormal en proporción de 94%, Hb A₂ 4.0% y Hb F 1.2%. El padre, clínica y hematológicamente asintomático, presentaba la Hb rápida en proporción de 40%. La madre, con moderada anemia hipocrómica microcítica, fue portadora de β -talasemia heterocigota con Hb A₂ 4.2% y Hb F 0.7% y una hermana de 18 años normal. La digestión triptica, HPLC en fase reversa para separación de péptidos y análisis de los aminoácidos demostró la sustitución en $\beta 69$ (E13) de glicina por ácido aspártico. El análisis del DNA confirmó la mutación GGT \rightarrow GAT.

O 17

TELANGIECTASIA HEMORRAGICA HEREDITARIA. COMPROMISO CEREBRAL Y/O PULMONAR EN 13 PACIENTES.

FERNANDEZ J.^{1,2,3}, RIVEROS D.^{1,2,3}, CACCHIONE R.¹ Servicios de Hematología y Hemoterapia. CEMIC¹, FLENI² y Corporación Médica de Gral. San Martín³, Buenos Aires.

Entre el 10% y el 15% de los pacientes con Telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH) presentan fístulas A-V pulmonares (FAVP) y en ellos no es infrecuente la presencia de abscesos e infartos cerebrales. Otros pacientes presentan angiomas cerebrales sin FAVP. Se presentan 13 pacientes, doce de ellos consanguíneos. EL primer paciente, de 54 años, presentó un angioma cerebral solitario que fue operado, sin secuelas. En los 12 pacientes consanguíneos, tres presentaron compromiso cerebral. Una paciente de 64 años tuvo 2 abscesos cerebrales simultáneos que fueron operados y presentó, al diagnóstico de THH, déficit motor y sensorial con evidencia de 4 infartos cerebrales. Su hermana de 59 años presentó déficit motor y 2 infartos cerebrales y una sobrina de 34 años presentó al diagnóstico absceso de cerebro y en partes blandas de muslo derecho. Todas estas enfermas tuvieron más de 1 (rango: 2-4) FAVP que fueron ocluidas por vía endovascular. Los nueve familiares restantes, no presentaron síntomas de déficit neurológico. Todos ellos fueron estudiados con TAC de tórax y se demostró FAVP en 7. En cinco de estos pacientes las FAVP fueron ocluidas y 2 pacientes se negaron al procedimiento. Los dos pacientes de 22 y 24 años que no presentaron FAVP al inicio la manifestaron 2 años más tarde en TAC helicoidal. Es menester el seguimiento a largo plazo de este subtipo de THH, e intentar la pronta oclusión de las FAVP a efectos de frustrar la "conexión pulmonar".

O 18

TELANGIECTASIA HEMORRAGICA HEREDITARIA. RESPUESTA A DANAZOL EN 10 PACIENTES.

FERNANDEZ, J.^{1,2,3}, RIVEROS, D.^{1,2,3}, CACCHIONE, R.¹. Servicios de Hematología y Hemoterapia CEMIC¹, FLENI² y Corporación Médica de Gral. San Martín³, Buenos Aires.

La Telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH) es una enfermedad con herencia autosómica dominante. En algunos pacientes (pts) un requerimiento transfusional elevado constituye un serio problema. Se ha argumentado que el Danazol (DNZ) disminuye las manifestaciones hemorrágicas. Sin embargo, en una revisión por MEDLINE de 20 años, una sola referencia indica beneficios de la terapia con DNZ en THH. Presentamos nuestra experiencia con 10 pts (F:6, M:4), edad media de 52 años (rango: 32-70) a los que administramos DNZ a dosis entre 400 y 600 mg/día en forma continua. Todos los pacientes tenían requerimiento transfusional al diagnóstico (media anual: 12,6 U, rango: 2-24) por epistaxis y sangrado oral mayor. Tres pts. recibieron DNZ como primer tratamiento de la THH. En 2 meses post- DNZ los 10 pacientes disminuyeron notablemente o no manifestaron posteriores hemorragias. Ninguno de los 10 pacientes presentó requerimiento transfusional luego de un seguimiento medio post- DNZ de 5,4 años (rango: 2-10). Ningún paciente presentó toxicidad. Estos resultados indican que el DNZ debiera ser incluido en el arsenal terapéutico de la THH, y probablemente al inicio. El mecanismo de acción del DNZ no es conocido, sin embargo, se podría hipotetizar que esta droga produce un incremento de la síntesis de endoglina y/o de ALK1 y por ello de su expresión en la célula endotelial.

O 19

HIPOFIBRINOLISIS Y SU RELACION CON OTROS DEFECTOS DE LA HEMOSTASIA EN MUJERES CON ANTECEDENTES DE FALLAS REPRODUCTIVAS TEMPRANAS.

Sarto A, Rocha M, Martínez M, Pasqualini RS. HALITUS Instituto Médico. Buenos Aires.

INTRODUCCION: El sistema fibrinolítico, involucrado primariamente en la lisis del coágulo, participa además en otros procesos biológicos que requieren proteólisis extracelular, como la ovulación, la implantación del blastocisto, y la invasión trofoblástica. **OBJETIVOS:** Comparar la prevalencia de hipofibrinólisis y su relación con otros defectos trombofílicos de la hemostasia en mujeres con antecedentes de fallas reproductivas tempranas manifestadas como aborto espontáneo temprano recurrente inexplicable y fallo reiterado en la implantación embrionaria en técnicas de reproducción asistida (TRA). **PACIENTES:** Grupo 1: 52 M con antecedente de dos o más abortos espontáneos tempranos (< semana 14) de causa inexplicable. Grupo 2: 46 M con antecedente de fallo en la implantación embrionaria en 2 o más ciclos de TRA. Grupo 3: 16 M con antecedente de fracaso en la implantación embrionaria en 2 o más ciclos de TRA y 1 aborto espontáneo temprano de un embarazo logrado por TRA. **MATERIAL Y METODOS:** Perfil fibrinolítico pre y post isquemia: Lisis de euglobulinas, PAI-1 (sustrato cromogénico), PAI-1 Ag (ELISA), tPA (sustrato cromogénico), tPA Ag (ELISA), Anticoagulante lúpico (según criterios de la ISTH basados en APTT y DRVVT), ACA IgG e IgM (ELISA), Fibrinógeno (Clauss), Factor XII (una etapa), APCR (Dahlback modificado). Fueron utilizados 20 sujetos normales como grupo control para determinar los rangos de normalidad de los parámetros fibrinolíticos. **RESULTADOS:** Se halló al menos un parámetro marcador de hipofibrinólisis en 48 M (92.3%) del G1, en 42 M (91.3%) del G2 y en 14M (87.5%) del G3. Ésta se presentó como defecto aislado en 26 M (54.2%) del G1, en 23 M (54.5%) del G2 y en 7 (50%) del G3. Combinada con APAs+, 18 M (37.5%) en el G1, 16 M (38.1%) en el G2 y 6 M (42.9%) en el G3. Combinada con APCR en 7 M del G1, 2 M del G2 y 2 M del G3. **CONCLUSIONES:** Observamos una alta prevalencia de Hipofibrinólisis en mujeres con antecedente de fallas reproductivas tempranas, no observando diferencias significativas entre los tres grupos estudiados. Fueron frecuentes los defectos combinados de la hemostasia de tipo trombofílico. La hipofibrinólisis podría ser un "Marcador de Falla Reproductiva Temprana", ligado al mecanismo fisiopatogénico intermedio común de enfermedad.

O 20

ANTICOAGULACION EN PACIENTES EMBARAZADAS CON PROTESIS VALVULARES MECANICAS.

Xavier D L; Vázquez Blanco M; Grosso O; Rodríguez G; Brito V; Ruda Vega H; Lerman J; Kaminker A. Para optar a miembro titular. Servicio de Hematología, Cardiología y Obstetricia. Hospital de Clínicas. José de San Martín. U.B.A.

Introducción: la anticoagulación durante el embarazo, puede producir efectos indeseables sobre la madre y/ o el feto. Nosotros estudiamos el efecto sobre la madre y el feto, de los anticoagulantes orales (AO), heparina no fraccionada y heparina de bajo peso molecular. **Material y métodos:** se analizaron en forma retrospectiva 49 embarazos en 49 pacientes consecutivas, durante los años 1986-1998. La edad de las pacientes oscila entre 17-37 años, media 28,5; desvío. estándar 5,7 años. Diecinueve pacientes recibieron acenocumarol (AC) en el primero y segundo trimestre (grupo I) y 30 heparina en el primer trimestre y AC en el segundo (grupo II). En la semana 34-35 todas las pacientes recibieron heparina. **Resultados:** no hubo muertes maternas ni malformaciones fetales; 3 pacientes presentaron complicaciones trombóticas, dos en el grupo I y una en el grupo II, relacionada con inadecuados niveles de anticoagulación; cuatro pacientes tuvieron complicaciones hemorrágicas, 2 en cada grupo. La evolución fetal fue anormal en 10 pacientes; 7 pertenecieron al grupo I y 3 al grupo II. $P < 0,05$. **Conclusiones:** el riesgo de las pacientes con prótesis valvulares es bajo independientemente del método de anticoagulación efectuado. En nuestro estudio no se encontró malformaciones y la administración de AC durante el primer trimestre del embarazo, se relacionó con un mayor incremento de complicaciones fetales.

ELEVADOS NIVELES DE E-SELECTINA EN PACIENTES CON GVHD POST TRASPLANTE DE MEDULA OSEA ALLOGENEICO (TMO).

Duboscq C, Shanley C, Stemmelin G, Ceresetto J, Rabinovich O, Bullorsky E.

Hospital Británico de Buenos Aires.

El objetivo de este trabajo es investigar la evolución de las proteínas de síntesis endotelial FvW, PAI, t-PA y E-selectina en pacientes sometidos a trasplante de médula osea allogeneico..

Población: Se estudiaron 13 pacientes consecutivos sometidos a TMO . 4/13 presentaron aGVHD a partir del día 25 post trasplante, confirmado por biopsia cutánea. Las muestra fueron obtenidas al ingreso del paciente, al promediar el régimen condicionante , el día del trasplante y los días 7, 15 y 30 post TMO. **Métodos:** todas la proteínas se determinaron por ELISA por duplicado. Los valores de E-Selectina se expresan en ng/ml. En el caso del grupo TMO se expresan como mediana y rango.

Paciente	Patología	GVHD	Basal	Regimen cond	Día 0	Día +7	Día +15	Día +30
1	AA politraansf.	IV	96	70	50	60	52	89
2	LLA	IV	50	88	108	70	64	86
3	LMA 3ra Rem	IV	128	148	148	66	44	90
4	LMC 1ra REm	II	11	36	36	28	35	78
TMO (n=9)		Ninguno	27 (28-82)	45(32-92)	39(36-50)	39(38-52)	26(20-40)	22(20-36)

Conclusiones: Los pacientes con GVHD que presentaron un aumento de E-Selectina son aquellos que tuvieron una mayor incremento durante el régimen condicionante. El incremento de E-selectina coincide con un aumento del FvW, PAI-1ag y t-PA ag en los pacientes que presentaron GVHD, lo cual demostraría el compromiso endotelial en esta patología.

ESTADO PROTROMBOTICO EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE DE MEDULA OSEA (TMO)-

Duboscq C, Shanley C, Stemmelin G, Ceresetto J, Rabinovich O, Castedo G, Melgar M,

Bullorky E.- HOSPITAL BRITANICO.

El objetivo de este trabajo fue estudiar los parámetros hemostáticos pre y post trasplante de médula ósea allogeneico o autólogo.

Población: Se estudiaron 13 pacientes consecutivos sometidos a TMO con donante HLA idéntico y 19 pacientes consecutivos sometidos a TMO autólogo. Desde el ingreso recibieron suplemento de vitamina K y profilaxis con heparina de bajo peso molecular (excepto tres pacientes con aplasia medular). Las muestras se tomaron en forma seriada al ingreso , el día del TMO (día 0) y +7, +15, +30 días post trasplante. **RESULTADOS:** Los resultados se expresan en mediana y rango:

TIPO	Fibrinogeno (mg/ml)		ATIII (%)		PC (%)		PAI ng/ml		TAT mg/l	
	Auto	Allo	Auto	Allo	Auto	Allo	Auto	Allo	Auto	Allo
Basal	285(200-330)	287(190-360)	95(50-110)	81(55-100)	90(92-120)	90(55-120)	15(10-70)	33(12-98)	5.1(0-9)	8.7(2.2-11)
Día 0	287(1220-319)	276 (150-460)	87(68-95)	75(53-100)	100(95-110)	90(30-120)	9(8-25)	35(12-90)	4.8(0-9.8)	11(3.4-12.1)
Día +7	438(298-540)	375 (150-420)	73 (40-90)	68(60-100)	69 (54-98)	66(30-115)	39(20-48)	45(13-85)	3.8(0-8.9)	6.5(3.5-12)
Día +15	375 (210-498)	370 (150-425)	70 (50-100)	72(60-100)	73 (65-100)	67(30-120)	27(18-56)	40(13-80)	3.6(0-5.8)	8.9(3-14.1)
Día +30	287(205-365)	339 (165-410)	85 65-100)	80(40-100)	97 (80-110)	90 (40-120)	18(9-43)	38 7-70)	—	8.69(.1-9.0)

Conclusiones: Al día +7 se observa un descenso de PC y ATIII con un incremento significativo en los niveles de PAI -1 y de Fibrinogeno . Este descenso de los inhibidores fisiológicos y el estado hipofibrinolítico por aumento de los niveles de PAI-1 originaría un estado protrombótico, demostrado por los elevados niveles de TAT, en los días posteriores al engrafment .

O 23

TROMBOGENESIS EN HEMODIALISIS: INFLUENCIA DEL DEFICIT DE ANTITROMBINA III (ATIII) Y DE LA RESISTENCIA A LA PROTEINA C ACTIVADA (RPCa).

Correa G, Mancinelli M, Nieto M, Gottlieb E, Molina M, Plana J, Zucchini A, Nicastro MA.
Instituto de Investigaciones Médicas A.Lanari, Universidad de Buenos Aires.

Se decidió evaluar la influencia de los niveles de ATIII y RPCa en la frecuencia de fenómenos tromboticos intradiálisis (en accesos vasculares, circuito y membranas) y en el rendimiento de los filtros. Se estudiaron 61 pacientes con más de 3 meses de tratamiento dialítico, efectuándose: 1) Test de tolerancia a la heparina (TTH); 2) Niveles de ATIII (sust. crom.) y 3) RPCa (Dahlback et al). En 24 pacientes se utilizaron filtros de Cuprophán (Cu) y en 37 de Polisulfonas (PS). Todos tenían estado satisfactorio de accesos vasculares y niveles similares de Hto y dosis de r-Hu EPO.

Según los resultados obtenidos, los pacientes se agruparon en: **1) Estudios normales:** 61% (37/61); trombosis: 8% (3/37) - re-úso: Cu 8.22, PS 14.23. **2-a) TTH anormal:** 21% (13/61); trombosis 30% (4/13) - re-úso: Cu 5.73, PS 12.33. **2-b) Déficit de ATIII:** 15% (9/61), trombosis 44% (4/9) - re-úso: Cu 5.69, PS 10.66. **3) RPCa:** 21% (13/61); trombosis 27% (3/11) - re-úso: Cu 4.96, PS 12.2. **4) Déficit de ATIII con RPCa:** 6.5% (4/61); trombosis 50% (2/4). Hubo diferencias estadísticamente significativas en las cifras de re-úso entre Cu grupo 1 y grupos 2-b y 3. No hubo diferencias estadísticamente significativas en los niveles de Hto ni en las dosis de EPO entre los 4 grupos.

Conclusiones: 1) Frecuencia de fenotipo resistente a PCa. 2) La RPCa tiene tanta influencia en la frecuencia de trombosis como un TTH anormal o un déficit de ATIII. 3) La RPCa influye en el re-úso de filtros, especialmente en los menos biocompatibles.

O 24

TRATAMIENTO CON HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR (HBPM) EN NIÑOS CON TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP).

Aversa L., Vazquez A., Bustelo P. Unidad Hematología. Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez". Buenos Aires. Argentina.

Las HBPM ofrecen ventajas sobre la Heparina convencional. Son escasos los reportes de tratamiento con HBPM en pacientes (Pac.) pediátricos con TVP.

Objetivos: Evaluar la eficacia de la HBPM en niños con TVP. Determinar la frecuencia de recurrencia del evento, TEP, hemorragia mayor o menor, TIH y mortalidad.

Material: 3/95-1/98, 21 Pac., 13 m-8 fem, x edad: 7.3 a (r 2.3-15.2 a), diagnóstico TVP: Ecodoppler (n:9), flebografía (n:12), ambos (n:14). Localización: m. superiores (n:5), m. inferiores (n:14) y en SNC (n:2). Se utilizó Dalteparina Sódica a dosis de 110U/Kg. c/12 hs. sc. y/o ev. ajustada por 7 días y AO el día 1 o 2 de la HBPM.

Resultados: El 100% de los Pac. logró remisión entre los días 3 a 7 del tratamiento con HBPM, 85.7% obtuvo niveles terapéuticos de anti FXa y el 14.3% requirió incremento de la dosis de la HBPM. No se detectó TEP, recurrencia del evento, hemorragia mayor y 10% de los Pac. presentaron hemorragia menor con un tiempo x de seguimiento de 11.3m, no se observó TIH.

Conclusión: La utilización de HBPM en niños con eventos tromboticos venosos es efectiva, con escasos efectos colaterales y requiere mínimo monitoreo.

O 25

INDUCCION Y MANTENIMIENTO CON IgG EV EN LA PURPURA TROMBOCITOPENICA AUTOINMUNE CRONICA (PTACr) EN NIÑOS. EVITA LA ESPLENECTOMIA? Drelichman G, Freigeiro D, Basack N, Gutierrez M, Maro A, Díaz D, Choclin A, Listello V, Abreu S, Bustelo P. Unidad de Hematología, Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez", Bs As.

Objetivo: Evaluar respuesta a inducción y mantenimiento (MNT) con IgG EV en niños con PTACr refractarios. **Material:** 1/88-1/98 ingresaron 283 PTA; 49 (17.3%) fueron PTACr. 35 Pac. evaluables refractarios a Prednisona, esplenectomía. x edad: 6.5a (1-14), 15 M-20 F, x rto.plaq.: $24 \times 10^9/l$ (r: 8.0-48.0). Inducción: Grupo A (10 Pac.): 400mg/kg/d x 5 d y Grupo B (25 Pac): 1 gr/kg/d x 2 d. En Pac. con buena respuesta (RB): $> 120.0 \times 10^9/l$ al día 5 o Parcial (RP): $50.0-119.0 \times 10^9/l$ al día 5, se realizaron pulsos de MNT: 400mg/kg o 1 gr/kg x 1 según esquema de inducción con rto.plaq. de $50.0 \times 10^9/l$. Pac. refractarios: no respuesta a 2 cursos de IgG. **Resultados:** x seg.: 43 m (10-128). Inducción: Gr. A: RB: 80%, RP: 10% Rnula: 10%. Gr.B: RB: 88%, RP: 4% y RN: 8%. Global: RB: 85.7%, RP: 5.7% y RN: 8.6%. Al día 3 de infusión el Gr A presentó un rto.plaq.: $65.0 \times 10^9/l$ vs $142.0 \times 10^9/l$ del Gr B. Al día 5, Gr A: $147.0 \times 10^9/l$ vs $199.8 \times 10^9/l$ del Gr B. Todos los Pac. con RB y RP (menos 1) disminuyeron entre 14-21d. sus rtos. plaq. MNT: 23/31 Pac realizaron pulsos (7: 400mg/kg y 16 : 1 gr/kg). Luego de una media de 5 pulsos, 7RB y 3RP no requirieron tratamiento posterior y 13 se hicieron refractarios. En el Gr A, 2/7 (28.5%) permanecen sin tratamiento vs 8/16 (50%) del Gr B. **Conclusiones:** En niños con PTACr refractarios la rta. a la inducción con IgG EV fue de 91.4% (RB+RP) sin diferencias entre los esquemas. Todos los Pac. (salvo 1) requirieron pulsos de MNT y el 43.4% no necesitó tratamiento ulterior con mejor resultado en el Gr B. Se sugiere este esquema de IgG EV en niños con PTACr previo a la esplenectomía.

O 26

PURPURA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA (PTI) CRÓNICA EN NIÑOS: RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON α -INTERFERON (IFN). Donato H, Kohan R, Picón A, Rovó A, Rapetti MC, Schwartzman G, Lavergne M, Galvagni A, Rosso A, Rendo P. Bio Sidus S.A., Policlínica Bancaria, Hosp. P. de Elizalde, Hosp. Posadas, Hosp. Ramos Mejía, Hosp. del Niño de San Justo. Buenos Aires.

Se evaluó el IFN como tratamiento alternativo para niños con PTI crónica. Criterios de inclusión: recuento plaquetario (RP) $< 50 \times 10^9/l$, sin tratamiento en el mes previo. Se administró IFN (3×10^6 UI/m², SC) 3 veces/sem x 4 sem. Si la respuesta era parcial o nula, se continuaba otras 8 semanas; si era favorable pero posteriormente el RP caía a niveles pretratamiento, se podía intentar un nuevo curso. Catorce pacientes (4-20 años) recibieron 17 cursos de IFN. El RP inicial fue $29 \pm 15 \times 10^9/l$. En 12 pacientes (85,7%) hubo aumento del RP, llegando en 8 a valores $> 150 \times 10^9/l$. El RP $> 50 \times 10^9/l$ se alcanzó en 12 ± 7 días y el RP máximo en 43 ± 34 días. En 10 niños, el RP permaneció elevado durante el tratamiento retornando al valor inicial a los 44 ± 26 días de suspenderlo. Un niño mantiene RP $> 150 \times 10^9/l$ y otro presenta RP entre 100 y $140 \times 10^9/l$ a los 7 y 33 meses del fin del tratamiento, respectivamente. Un paciente no respondió y otro presentó caída por debajo del valor basal, sin sangrado. El síndrome pseudo-gripal se presentó en todos al comienzo del tratamiento. El recuento absoluto de neutrófilos descendió de $5,8 \pm 3,6$ a $2,1 \pm 0,7 \times 10^9/l$ ($p < 0.05$) pero solo se vió neutropenia $< 1,0 \times 10^9/l$ en un paciente. No se observó otro efecto adverso. El IFN es capaz de inducir aumentos transitorios o prolongados del RP en la mayoría de los pacientes y puede ser una alternativa válida, para pacientes refractarios a otros tratamientos.

O 27

HEMORRAGIA INTRAABDOMINAL (HI) EN PTES HEMOFILICOS (He)

Perez Bianco R, Cermej M, Hendler M, Rescia MV/ Tezanos Pinto M.

Instituto de Investigaciones Hematológicas Mariano Castex. Academia Nacional de Medicina

Objetivo: evaluar los factores predisponentes, clínica, diagnóstico, tratamiento y evolución en ptes. He**Métodos:** se evaluaron 2105 ptes. Se comprobaron 19 episodios en 18 ptes (excluido hematoma del psoas). He AS:12; He AM:3; He AL:3; 5 con inhibidor anti. FVIII. Edad: 31,7 (17-62).**Factores predisponentes:** 3 sin causa aparente (1 c/recidiva), 15 con causa determinante: 11 traumatismo abdominal/lumbar, 2 post cirugía de abdomen, 2 necrosis arteria apendicular por apendicitis. **Clínica:** abdomen agudo, hipovolemia.**Métodos diagnósticos:** Hcto disminuído, Rx de abdomen: íleo paralítico, eco-tomografía, laparoscopia.**Localización:** 12 retroperitoneo, 6 hemoperitoneo, 1 intramural gástrico. **Tratamiento (Tto):** soporte hemodinámico, sustitución FVIII (100-150U/ kg/d en infusión continua); en ptes con inhibidor CCP, CCPA (100-150U/kg/d bolo); drenaje quirúrgico. **Evolución:** 12 fallecieron (66,6%) 3 con inhibidor. Buena evolución en 6 ptes.**Conclusiones:** La HI es infrecuente en ptes He (0,9%), en 3 casos no hubo factor de desencadenante. Factores de mal pronóstico: presencia de inhibidor, fallo multisistémico e infección asociada.

O 28

PROTOCOLO MULTICENTRICO DE TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA CON FLUDARABINA: TERCER ANALISIS.

Grupo de Estudio de la Leucemia Linfática Crónica. Sociedad Argentina de Hematología.

En julio de 1995 fue activado un protocolo multicéntrico de tratamiento de la LLC con Fludarabina (FAMP). Se presentan los resultados obtenidos a tres años de iniciado el ensayo.

Objetivos: Evaluar la eficacia de FAMP en pacientes con LLC con y sin tratamiento previo.**Material y Métodos:** Ciento doce pacientes (pts) fueron incluidos en el protocolo; 106 pts fueron evaluados para respuesta y toxicidad: 74 eran recaídos, progresivos o refractarios y 32 no habían recibido tratamiento previo. Edad: 66 años (43-81); hombre= 57, mujer= 49; estadios A=9, B=54, C=43; β -2 microglobulina= 4.8; LDH=351 (101-843). Régimen terapéutico: FAMP (Fludara®, Labt. Schering Argentina) 25 mg/m²/día por 5 días consecutivos cada 28 días, por 6 ciclos.**Resultados:** A la fecha de este tercer análisis (julio'98, 80 pts (75%) habían completado al menos 4 ciclos. Evaluación de respuesta (ASH, 1996): Respuesta Objetiva: 84%=89 pts; Respuesta Completa: 35%=37 pts -IC 95% (26-45%)-; Respuesta Parcial: 49%=52 pts -IC 95% (39-59%); fallo terapéutico: 16%=17 pts. Evaluación de toxicidad: toxicidad hematológica: 54 pts; infección (grado 3-4 OMS): 13 pts; anemia hemolítica autoinmune: 6 pts. Número de ciclos evaluados: 519. El intervalo libre de progresión fue 26 meses en pts sin tratamiento previo, y 21 meses en pretratados (p=0.002). La sobrevida estimada a 36 meses fue 69% para los pts no tratados y 36% para pretratados (p=0.010). La sobrevida media no fue alcanzada en pts respondedores, y 28 meses en no respondedores.**Conclusiones:** Los resultados obtenidos son similares a los reportados en otros ensayos multicéntricos, en términos de respuesta al tratamiento con FAMP en pts LLC, y mejores a los obtenidos en nuestro medio con tratamientos diferentes de FAMP.**Grupo LLC-SAH:** Aguirre R, Anselmo A, Basso A, Bengió R, Bezares RF, Bullorsky E, Campestri R, Celebrín L, Cicco J, Dragosky M, Dufour C, Fantl D, Flores G, Garate G, Goldsztein S, Huberman A, Korín J, Marquez M, Murro H, Nucifora E, Palmer L, Pavlovsky S, Pechansky D, Peiró A, Ruberto E, Rudoy S, Sánchez Lucero A, Tartas N, Zerga M.

O 29

ESTUDIO PILOTO DE TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA TRATADA CON FLUDARABINA POR TRES DÍAS ADMINISTRADA DÍA POR MEDIO. COMPARACIÓN CON EL ESQUEMA DE ADMINISTRACIÓN POR CINCO DÍAS.

Bezares RF, Murro HH, Bengió R, Basso S, Rudoy S, Huberman A; Policlínica Bancaria, Buenos Aires.

Antecedentes: En LLC, las mejores respuestas parecen obtenerse al utilizar Fludarabina (FAMP) durante 5 días seguidos. Vista su larga vida media, sería razonable administrar FAMP durante 3 días alternos.

Objetivos: Evaluar la eficacia, en términos de respuesta y linfocitotoxicidad T (TLT), de FAMP administrada durante 3 días, día por medio, en pts LLC.

Material y Métodos: Entre febrero'96 y febrero'98, 18 pts LLC sin tratamiento previo (varón:11, mujer: 7; edad= 66 años; estadios bajo-intermedio (Rai), recibieron FAMP 30 mg/m²/día durante 3 días, día por medio, cada 28 días, hasta completar 6 ciclos. Se efectuaron recuentos de linfocitos CD4 y CD8 pre tratamiento, y a los 3, 6 y 12 meses. Los resultados fueron comparados con una cohorte de 32 pts LLC de características similares, tratados con FAMP por 5 días.

Resultados: No se observó diferencia en términos de respuestas completa (39% vs 34%) y parcial (24% vs 26%) entre los regímenes 3 días vs 5 días. Se observó una diferencia significativa en los niveles de CD4 y CD8: la menor depleción de células T se observó en pts tratados con el régimen 3 días. El intervalo libre de progresión a 24 meses fue de 69% en pts tratados por 5 días y de 11% en pts tratados por 3 días

Tabla 1: niveles de CD4 y CD8 según régimen terapéutico:

	Basal	12 ^o mes	p		Basal	12 ^o mes	p
Famp x 3: CD4	2396±1156	346± 48	0.003	Famp x 3: CD8	1431± 618	363± 90	0.006
Famp x 5: CD4	1892± 842	170± 50		Famp x 5: CD8	1316± 642	200± 139	

Conclusiones: En LLC, el régimen FAMP por 3 días alternos permite lograr respuestas similares al régimen FAMP por 5 días consecutivos; además, se reduce la linfocitotoxicidad T atribuible a FAMP. Sin embargo, se reduce significativamente el intervalo libre de progresión, por lo que el régimen FAMP por 3 días alternos no parece recomendable en LLC.

O 30

TRATAMIENTO CON ESQUEMA CHOP CON DOSIS ESCALADAS DE CICLOFOSFAMIDA EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN DE BAJO GRADO DE MALIGNIDAD.—Shanley C.M.;Stemmelin G.R; Ceresetto J.M; Rabinovich O;Santini F; Contino A; Schamun A; Labra L; Tamashiro M; Escalante S; Gonzalez M; Bullorsky E.O.—Hospital Británico de Bs. As.

OBJETIVO: Evaluación preliminar del protocolo de tratamiento utilizando esquema CHOP (ciclofosfamida, adriplastina, vincristina, prednisona) con dosis escaladas de ciclofosfamida en ptes. con linfoma no Hodgkin de bajo grado de malignidad, con ó sin consolidación posterior con autotransplante de stem cells periféricas.

MATERIAL Y METODOS: 8 ptes. con linfoma no Hodgkin de bajo grado de malignidad recibieron tratamiento con esquema CHOP escalando a partir del 2^o ciclo la dosis de ciclofosfamida hasta culminar en el sexto ciclo con 3gr/m². Edad promedio: 50 años (30-64). Estadío inicial: 2/8 ptes.: II; 6/8:IV.-

5/8 ptes. presentaron el rearrreglo bcl2 en sangre periférica al diagnóstico y 2/8 lo presentaron en médula ósea.

RESULTADOS: Ninguno de los ptes presentó complicaciones significativas asociadas a las dosis escaladas salvo neutropenias febriles que requirieron internación y antibióticos endovenosos. Los 5 ptes. con bcl2 en sangre periférica lograron remisión molecular luego de las dosis escaladas de ciclofosfamida y 1 pte. negativizó bcl2 en médula ósea. **Respuesta al tratamiento:** 6/8 ptes. lograron remisión completa (RC) clínica y molecular.— 1/6 ptes. mantiene RC sin tratamiento posterior y 5/6 ptes. fueron consolidados con autotransplante de stem cells periféricas, estando todos ellos vivos a 15 m promedio post transplante sin evidencia de enfermedad.— Dos ptes obtuvieron remisión parcial: 1 de ellos está vivo con enfermedad estable a 37 meses del diag. y el otro fallece por progresión de enfermedad y leucemización.

CONCLUSION: Estos resultados preliminares en el marco de un protocolo de estudio, utilizando CHOP con dosis escaladas de ciclofosfamida, demuestran que las mismas son efectivas en ptes. con enfermedad avanzada al diagnóstico lográndose remisión clínica y molecular, quienes podrían eventualmente beneficiarse con posterior consolidación con transplante autólogo.

O 31

CLADIBRINA (2-CDA), MITOXANTRONA, DEXAMETASONA Y G-CSF (CMD-G) EN EL TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN (LNH) INDOLENTES RECAÍDOS O REFRACTARIOS. Rosso A, Pavlovsky S, Cappa C, Goldztein S, Kusminsky G, Livio A, Zoppegno L, Espina B, Bruno G, Rendo P, Amoroso Copello MP. Bio Sidus S.A., Fundaleu, Hosp. Perón, Hosp. Durand, Inst. Fleming, Policlínica Bancaria, Inst. Gral. San Martín, Bs. As., La Pampa.

Para evaluar la respuesta y la toxicidad del esquema CMD-G en LNH indolentes recaídos o refractarios, se incluyeron 15 pacientes, edad 57.3 años (48-65): 11 foliculares, 2 linfocíticos, 1 linfoplasmocitario y 1 manto. Todo habían recibido 1 a 4 esquemas de tratamiento previos, 3 sin antraciclínicos. El tiempo desde el diagnóstico al ingreso al estudio fue 66,6 meses (12-183). Al inicio 2 pacientes tenían estadio IIIA, 1 IIIB, 8 IVA y 4 IVB; 10 con LDH aumentada y 9 con β_2 microglobulina elevada; 5 con compromiso extranodal y 2 bulky. Se trataron cada 28 a 42 días con 2-CDA (0.14 mg/Kg x 5 días), Mitoxantrona (10 mg/m², día 1), Dexametasona (20 mg/día x 5 días) y G-CSF (5 μ g/Kg/día hasta la recuperación de neutrófilos), recibiendo 2 a 5 ciclos según la evolución. La respuesta fue completa (RC) en 5 (con una sobrevida libre de eventos de 3 a 11 meses), parcial (RP) en 7, 2 no respondieron y 1 paciente aún no finalizó el tratamiento. Cuatro de los 5 pacientes con compromiso extranodal y bulky inicial respondieron (1 RC y 3 RP). Sobre 50 ciclos se presentó toxicidad hematológica leve en 16 y severa en 22, motivando la suspensión del tratamiento en 3 casos. Tuvieron infecciones 7 pacientes, siendo severa sólo en uno. Concluimos que el esquema CMD-G es efectivo en los LNH indolentes recaídos o refractarios, con la mielosupresión como efecto adverso más frecuente en esta población.

O 32

Fludarabina-Mitoxantrona (Famp-Mtx) como tratamiento de primera línea en Linfomas no Hodgkin de bajo grado (LBG).

Palmer,L;Anselmo,A;Guidobono,R;Maneyro,A;Sirota,M;Díaz,A;Quiroga,L;Rudoy,S;Murro,H; Martorelli,D;Bezares,RF.Htal.Churruca,Policlínica Bancaria (Buenos Aires) y Htal.Zonal de Oncología de Lanus.

Introducción: A pesar de algunos avances en la quimioterapia convencional, los LBG siguen siendo incurables. Se ha reportado recientemente la eficacia de los análogos de las purinas en el tratamiento inicial de los LBG, con una tasa de remisión del 65% para la fludarabina sola y más del 80% usada en combinación.

Objetivos: evaluar a) la eficacia de la combinación Famp-Mtx en pacientes (pts) con LBG no tratados en términos de tasa de remisión y sobrevida global y libre de enfermedad y b) efectos secundarios y toxicidad de este régimen.

Pacientes y métodos: Fueron ingresados al estudio 34 pts (edad:68 años; 44-83); estadio II:5(15%),III:7(20%),IV:22(65%);régimen: Famp 25 mg/m² días 1 a 3-Mtx 12 mg/m² día 1 c/28 días; ciclos planeados: 6; ciclos administrados: 169. Treinta y dos pts fueron evaluables en términos de respuesta y toxicidad.

Resultados: Tasa global de respuesta: 81% (respuesta completa [RC]:68,7%-respuesta parcial:12,5%);toxicidad hematológica grado II (OMS) en 47/169 ciclos (28%);no se observaron citopenias inmunes ni infecciones oportunistas asociadas.Al momento del análisis todos los pts que lograron RC permanecen vivos y en remisión.

Conclusiones: A pesar del número pequeño de pts y del corto tiempo de seguimiento, los resultados del régimen Famp-Mtx parecen promisorios en términos de tasa de respuesta y toxicidad en pts con LBG sin tratamiento previo.

O 33

TRATAMIENTO DE LINFOMAS NO HODGKIN DE BAJO GRADO(LNH-BG) RECAIDOS, CON RITUXIMAB. REPORTE PRELIMINAR DEL PROTOCOLO M 39019.

Anselmo, A.⁹, Pavlovsky, S⁴, Milone, G⁴, Nucifora, E⁸, Fantl, D⁸, Sanchez Avalos, J³, Kusminsky, G³, Foncuberta, C³, Bruno, S⁷, Corrado, C⁷, Riveros, D¹, Cacchione, R¹, Bezares, R^{9/6}, Marin, C⁵, Cichetti, G¹⁰, Gelemur, M¹⁰, Dragosky, M², Marquez, M², Berlineublau, D⁹, Lastiri, F⁹. CEMIC¹, Htal. M. Curie², I. Fleming³, FUNDALEU⁴, P. Bancario⁵, Htal Alvarez⁶, Academia Nac.de Medicina⁷, Htal Italiano⁸, Productos Roche⁹, Htal San martin (La Plata)¹⁰

Introducción: Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, dirigido contra el antígeno CD-20 expresado en las células B normales y malignas. Su mecanismo de acción incluye la toxicidad celular mediada por complemento(CDC) y la mediada por anticuerpo(ADCC). Estudios previos han reportado una tasa de respuesta entre el 48 y 50% en pacientes (pts) con LNH-BG recaídos, con toxicidad aceptable.

Objetivos: Evaluar la eficacia y toxicidad de rituximab en un protocolo argentino, multicéntrico en pts. Con LNH-BG recaídos

Pacientes y Métodos: Entre 1/98 y 1/99 ingresaron 29 pts. Rituximab fue administrado a una dosis de 375 mg/m²/semana IV x 4 semanas con hasta 2 recaídas previas tratadas con distintas quimioterapias. Sexo: M/F: 7/22, Edad mediana (rango): 53 años (21-77), Performance Status 0/1: 26/3, N^o de recaídas: 1-2-3= 8-11-10 pts, Histología (Working Formulation): A,B,C,D= 2-13-11-10 PTS.

Resultados: Un total de 27 ptas son evaluables para respuesta: R.G.: 67% (6 RC y 12 RP), E.E.: 4 pts. E.P.: 5 pts. Toxicidad: 28 ptas tienen evaluación de toxicidad. No hubo toxicidad en 11 pts (45%). Toxicidad grado 1-2: 45%, grado 3-4: 14% (reacciones alérgicas), todas relacionadas con la primera aplicación y con resolución completa. 4 ptas presentaron toxicidad grado 1-2 en el segundo ciclo.

Conclusiones: Rituximab demostró una tasa de respuesta favorable en pts con varias recaídas previas y con escasa toxicidad relacionada fundamentalmente con la primera infusión.

O 34

PROTOCOLO GHELP, TRATAMIENTO COMBINADO INTENSIVO Y CORTO PARA PACIENTES CON LINFOMAS NO HODGKIN (LNH) EN ESTADIOS LOCALIZADOS.

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

ITMO. Instituto de Trasplante de Médula Osea. La Plata. Argentina

Se analizaron los resultados de 17 pacientes con Linfoma no Hodgkin (LNH) estadio localizado, 6 de ellos (35%) con masa bulky al diagnóstico con una media de edad de 43 años, 13 hombres y 4 mujeres.

Utilizamos el Protocolo GHELP (Ciclosfosfamida 1,5 g/m² día 1; Adriblastina 50 mg/m² día 1; Vincristina 1,4 mg/m² día 1; Etopósido 180 mg/m² días 1 y 2; Prednisona 100 mg/m² días 1 a 5; G-CSF 300 mg 48hs después de la QMT hasta la recuperación hematológica). Ciclos cada 21 ó 28 días.

Todos los pacientes fueron evaluados luego del 3er. ciclo, si obtenían Remisión Completa (RC), recibían 1 ciclo más (4 en total) y RDT en sitios comprometidos de lo contrario 6 ciclos + RDT.

Obtuvieron RC en el 77% de los casos, luego de 3 ciclos. La no obtención de remisión luego de 3 ciclos fue un status no modificable con la prosecución del tratamiento. Con una media de seguimiento de 39 meses, 12 pacientes (70%) se encuentran en remisión continua completa, 2 (12%) fallecieron por progresión a los 13 y 17 meses del diagnóstico; 2(12%) pacientes no son evaluables (ACV, tx) y de 1(6%) paciente se perdió seguimiento a los 19 m. El 88% de los casos presentó toxicidad hematológica grado III - IV. La mortalidad relacionada al procedimiento fue 0%.

La sobrevida libre de eventos para este grupo es del 80%. Podemos concluir que con este tratamiento con baja morbimortalidad se obtiene un buen resultado con un seguimiento aceptable.

O 35

TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS DE GRADO ALTO E INTERMEDIO DE MALIGNIDAD(LNH) UTILIZANDO CHOP CON DOSIS ESCALADAS Y SOPORTE CON GM-CSF Y AMIFOSTINA(A)

Dres Palmer, L.; Bezares, F.; Sirota, G.; Anselmo, A. Servicios de Hematología de los Hospitales Churrucá, Alvarez y Zonal de Oncología de Lanús.

En los últimos 20 años los LNH se transformaron de uniformemente fatales en potencialmente curables.. La A. demostró eficacia en la prevención de la toxicidad renal, cardiovascular y sobre todo de la mucositis relacionada a la quimioterapia(QT). La utilización de GM-CSF, condiciona la actividad proliferativa del sistema monocito-macrófago, permitiendo su utilización previa una protección del mismo. Resultados: Se evaluaron 20 pacientes (pts), con LNH con estadio II, III,IV, con índice internacional pronóstico >2, HIV (-), tratados con CHOP a dosis escaladas, con GM-CSF 4 días antes de la QT., randomizados en dos grupos de 10 pts. cada uno para la utilización de A. La tasa de respuesta fue de 87% de remisión, de los cuales 75% de RC, 13 % RP, 6 % de refractarios y 6% de muerte intra-tratamiento.No hubo toxicidad nefrourológica, hepática, cardiologica y neurológica en ambas ramas.. Alopecia fue del 100% grado(G) 4 para ambos grupos. La incidencia de mucositis G. 3 fue 17% en el grupo sin A. y de 0 % en el grupo que utilizó A.La incidencia de infección para el grupo con A. fue 13%(G. 4: 1,8%, G.2:3.7% y G.1: 5.7%) vs. 25 % en el grupo sin A. (G.4: 5,4%, G.3: 5.7%, G.2: 3.6% y G.1: 10,71%).La incidencia de leucopenia para el grupo sin A.fue: 92,8% (G.1: 14,28%, G.2: 12,5%, G.3: 44,6%, G.4: 21,4%) vs. 84.9 % del grupo con A..(G.1: 11.3 %, G.2: 28.3%, G.3: 22.6% y G.4 22.6%).Hipotensión se observó en el 7.5 % de los pacientes con A. siendo de G.1, no se observó en el grupo sin A.Conclusiones: No se observó diferencia significativa en la respuesta inicial de la remisión con respecto a CHOP convencional, aunque se deberá evaluar aún sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global. Se ha observado una disminución de la tasa de infección severa y menor incidencia de leucopenia en el grupo con A.

O 36

TRATAMIENTO QUIMIOTERAPICO CONVENCIONAL-vs- CHOP CON DOSIS ESCALADAS DE CICLOFOSFAMIDA EN PTES. CON LNH DE GRADO INTERMEDIO DE MALIGNIDAD.—Shanley,C.M; Stemmelin G.R; Ceresetto J.M; Rabinovich O; Santini F; Contino A; Schamun A; Labra L; Tamashiro M; Escalante S; Gonzalez M; Bullorsky E.O.—Hospital Británico de Bs. As.

OBJETIVO: Evaluar retrospectivamente la respuesta (remisión completa, parcial o progresión) a diferentes esquemas terapéuticos (CHOP, ESHAP, MINE, MACOP-B) comparado con esquema CHOP con dosis escaladas de ciclofosfamida, en pacientes (ptes.) con LNH de grado intermedio de malignidad.

MATERIAL Y METODOS: Sobre un total de 31 ptes. portadores de Linfoma No Hodgkin de grado intermedio de malignidad, 14/31 ptes. recibieron tratamiento con esquemas convencionales de quimioterapia y 17/31 ptes. recibieron CHOP escalando la dosis de ciclofosfamida a partir del 2° ciclo hasta culminar en el 6° ciclo con 3 g/m2.— Estadios : de los 14 ptes. con tratamiento convencional :5/14 estadio I; 5/14 estadio II; 1/14 estadio III y 3/14 estadio IV. En los 17 ptes. que recibieron CHOP con dosis escaladas de ciclofosfamida: 2/17 estadio I; 6/17 estadio II; 2/17 estadio III y 7/17 estadio IV.

RESULTADOS: Los ptes. con tratamiento convencional: 3/14 (21,5 %) progresaron intratratamiento (1/3 de los ptes. vivo y 2/3 fallecidos); 11/14 (78,5%) lograron remisión completa (RC) (8/11 vivos y 3/11 fallecidos). Los ptes. que recibieron CHOP con dosis escaladas de CFM: 5/17 (29,4%) progresaron intratratamiento (1/5 vivo y 4/5 fallecidos) ; 12/17 (70,6%)lograron RC (11/12 vivos y 1/12 fallecido). Todos los ptes. toleraron sin complicaciones importantes las dosis escaladas de CFM, salvo neutropenias febriles que requirieron internación y ATB ev.

CONCLUSION:A pesar del reducido número de ptes., en base a estos hallazgos no parecería demostrar gran beneficio el uso de dosis escaladas de CFM en ptes. con LNH de grado intermedio de malignidad (con el riesgo de mayores citopenias que esto implica). Cabría investigarse si el agregado de algún otro agente quimioterápico a los esquemas clásicos, tendría impacto en la respuesta y/o sobrevida de los ptes. (CHOP+ etopósido?)

O 37

SINDROME DE HIPERIG E Y LINFOMA NO HODGKIN. Freigeiro D, Aversa L, Drelichman G, García Lombardi M, De Socio S, Rivas M, Bustelo P. Div. Oncohematología y Serv. Inmunología. Hosp. Niños R Gutiérrez, Bs As.

S.de HiperIgE es una rara inmunodeficiencia primaria con infecciones estafilocócicas recurrentes y una marcada elevación de la IgE sérica. Si bien presentan una disfunción en la inmunidad celular y humoral, no está descrita una mayor incidencia de neoplasias. Se reporta un niño de 15 años con historia desde la infancia de infecciones estafilocócicas en piel y pulmón y osteoporosis, que a los 9 meses de vida se diagnosticó S. de HiperIgE (IgE > 44000 UI). En mayo/97 presenta tumoración submaxilar izquierda diagnosticándose Linfoma Anaplásico B de células grandes, Ki 1 negativo. El niño presentaba múltiples cavidades (neumatoceles) en ambos pulmones con bronquiectasias. No se detectó genoma del virus de Epstein Barr en la pieza quirúrgica. Inició protocolo LNH 94 (GATLA) para Linfoma anaplásico Estadio I, cumpliendo tres bloques de quimioterapia. Recibió G-CSF, antibióticos profilácticos y γglobulina EV cada 21 días. Durante su tratamiento presentó mucositis Grado I/II y cuadro de neutropenia y fiebre con buena evolución. El niño finalizó su terapia en Oct/97 estando en la actualidad en remisión completa. En nuestro conocimiento éste sería el quinto caso reportado desde 1972 de asociación de este síndrome con neoplasias y el único paciente que ha sobrevivido a la quimioterapia. Si bien en el S. de HiperIgE no existiría mayor incidencia de cáncer, se podría plantear si el defecto inmune, aunque no global como en otras inmunodeficiencias, tendría relación con el desarrollo de neoplasias de estirpe linfoide.

O 38

SINDROMES MIELODISPLASICOS EN PEDIATRIA. Armendáriz H, Fynn A, Costa A, Martínez M, Gomez S, Alba L, Jakus O, Formisano S. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital de Niños SM Ludovica. La Plata.

Del 88 al 97 se registraron 11 casos de síndromes mielodisplásicos (SMD) 7 varones y 4 niñas, edad de 3 meses a 16 años. En el mismo período 48 LMA; el porcentaje de LMA precedida de SMD fue de 10%. Todos los pacientes (ptes) presentaron SMD de novo, en 3 asociado a enf. genéticas (Síndrome de Down y 2 inmunodeficiencias). Estudio citogenético (10 ptes): normal 5 ptes, monosomía 7 tres ptes, inversión del cromosoma 1 un pte y trisomía 21 (constitucional) en 1. Según clasificación FAB: AR 3 ptes, AREB 4 ptes, AREB-t 1 pte y LMMJ 3 ptes. Evolución: **AR** dos ptes fallecieron por complicaciones infecciosas, y 1 evolucionó a LMA a los 7 años del diagnóstico y se encuentra en remisión luego de quimioterapia y TMO alogénico. **AREB** tres ptes sufrieron transformación leucémica y fueron tratados con quimioterapia sin respuesta. Uno respondió al filgrastim y permanece estable a 2 años del diagnóstico. **AREB-t**: el único pte evolucionó rápidamente a LMA y recayó luego de TMO alogénico. **LMMJ**: todos los ptes fueron varones menores de 4 años. Uno de ellos de 3 meses en el momento del diagnóstico vive luego de un TMO alogénico. Los otros dos fallecieron por progresión de la enfermedad sin presentar fase aguda. Del total de ptes sólo tres permanecen vivos, dos luego de TMO alogénico. **Conclusiones:** En pediatría los SMD son enfermedades excepcionales y se observan los subtipos más agresivos, no responden a la quimioterapia y el TMO alogénico mejora su evolución.

O 39

EVALUACION DE LA RESPUESTA INMUNE HUMORAL EN PACIENTES PEDIATRICOS CON LEUCEMIA AGUDA.

*Fiammengo B., *Gaillard MI., **Aversa L., **Freigeiro D., **Drelichman G, *Bezrodnik L. *Inmunología. **Hematología. Hospital de Niños "Ricardo Gutierrez". Buenos Aires.

Los pacientes con leucemia aguda son susceptibles de contraer diversas infecciones debido a la neutropenia y deficiencia celular. No está claramente definido el compromiso del sistema inmune humoral en esta patología. El objetivo fue verificar la existencia de alteraciones humorales secundarias a leucemia aguda en el diagnóstico y/o durante la quimioterapia, en busca de justificar la indicación o no de la aplicación de gammaglobulina endovenosa en aquellos niños en los que se diagnostique deficiencia humoral.

Materiales y métodos: se evaluaron niveles de inmunoglobulinas y su funcionalidad en 42 pacientes pediátricos con L.A en la etapa de diagnóstico (42/42) y mantenimiento (18/42). Al diagnóstico sólo 1 paciente (2,4%) mostró descenso de inmunoglobulinas. Durante el mantenimiento el 72,2% (13/18) de los pacientes revelaron algún grado de compromiso humoral cuali/cuantitativo. El tratamiento quimioterápico fue suspendido en 3 pacientes por presentar severas infecciones y después de la administración de gammaglobulina endovenosa, ellos pudieron continuar con el mismo.

O 40

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA(LMA) EN PEDIATRIA, EXPERIENCIA EN UNA SOLA INSTITUCION.

Schuttenberg V., Armendariz H., Gomez S., Alba L., Formisano S., Fynn A., Jakus O., Martínez M. Serv. De Hematología y Hemoterapia. Htal. de Niños Sor María Ludovica, La Plata.

Se diagnosticaron 132 Leucemias agudas (LA) desde 4/94-5/99. LMA 31% (41/132) ptes. Edad mediana 8a (2m-15). Relación v/m: 1.1:1. FAB: MO: 5/41, M1: 2/41, M2: 10/41, M3:13/41, M5:6/4, M6:2/4, M7: 3/41. **Inmunomarcación:** M0:CD34, 33,DR, M1:CD34,7,33; M2:DR,CD13,33,15,19; M3:CD13,33; M5:CD11b, 15,DR; M6: Glic. A,CD33, 11b,34; M7:DR, CD33, 61. De los antígenos (Ag) de linaje:CD13 fue positivo en 74%(29/39), CD33 77%(31/40). Ambos fueron negativos en 2 ptes:2 M5. HLA-DR fue positivo en 57%(23/40). CD34 en 43% (16/37). DR fue negativo en todas las LMA M3. El CD61 fue positivo en las 3 LMA M7 y en 1 M2. Glic. A resultó positiva en las 2 M6. Marcadores linfoides en el 20% de los casos, en su mayoría T. CD19 se halló en 2 M2, una con t(8; 21). CD7 fue positivo en 6 ptes, que coexpresaron CD34 y DR. **Citogenético:** Se realizó en 87%(35/41) Normal 26%(9/34). Anormal 74%(25/34): t(15; 17) 26%; t(8; 21) 12%; -7 9%; +8 6%; Otras: -8; hipodiploidía; 14q+; +4; hiperdiploidía; inv 1; add22, cada una con un pte. **Evolución:** mediana de seguimiento 13 meses. Evaluables 95% (38/41). RC 87% (34/38). 17 ptes. permanecen en 1ra RC. Recayeron 13/38. TMO11/38.: alogénicos 8, autólogos 3, están vivos 6. Fallecieron 22, 3 no evaluables; en inducción:4/38 (10%), por progresión 13/38 (33%) y 2 ptes en RC. Mediana de supervivencia fue de 20 meses, mediana de SLE 14 meses. **Conclusiones:** Encontramos mayor número de subtipos M3 que los descritos en la literatura. Es necesario continuar mejorando los resultados obtenidos.

O 41

Leucemia linfoblástica aguda (LLA) en niños. Gómez S, Schuttenberg V, Fynn A, Martínez M, Alba L, Ferrère E, Jakus O, Armendariz H. Hospital de Niños de La Plata

Objetivos: Revisar la casuística de los últimos 5 años **Pacientes** 132 leucemias agudas(LA), desde 4/94-5/99. Mediana de edad (ME) 6 años (r 1-17 años). Rel V/M 1/1.06. **Resultados:** LLA 66% (87/132), LMA 31% (41/132), otras 3% (1LAB, 2 LAL.) **LLA:** ME 6 a (2m-17a). Rel V/M (1/1.1). FAB: L1 88%, L2 12%. **Progenie B:** 84%(73/87): Común 82% (60/73) ;Pre-B 11% (8/73); Pro-B 7% (5/73). **Progenie T:** 16%(14/87): Marcadores más frecuentes LLA progenie B: Pro-B: DR, CD19 y 34; Pre-B: CD19, Igc, 10, 34, 7 y DR,. Común: CD10, 19, 34 y DR. LLA T: CD7, 5, 4, 2, 3, 8 y 10. 33% (24/73) LLA progenie B y 7% (1/14) LLA T CD34+. Marcadores mieloides 8/87 (9%) CD11, 15 y 33. **Citogenético:** Normal 60% **Alteraciones numéricas** 24%: Hiperdiploidías 16%, Trisomías 6%, Hipodiploidías 1.5%. **Estructurales:** 16%: t(9;22) 2, t(1;19) 2; t(1;14) 1; t(17;19) 1; t(1;9) 1; t(4;11) 1; t(6;12) 1; del 6 1pte. **Evolución:** 99% (86/87) evaluables. RC 94%(82/86). 91% (79/86) al día 8 menos de 1000 blastos en SP. Recayeron 10% (8/86). 5/8ptes **LLAc:** 2 con t(9;22), 2 hiperleucocitarias, 1 sin rta día 8., 1 **Pre-B**, hiperleucocitaria., 2 **LLA T:** 1 sin rta al día 8. Fallecieron 11% (10/87): 5% (4/86) por progresión, 3 en inducción (3%), 2 en RC (2%). Con una mediana de seguimiento de 22 meses, la SV es 87% y la SLE 82%. Los ptes con hiperdiploidía tienen un SLE del 100% vs 79% en otros hallazgos **Conclusión:** Existe una buena correlación citomorfológica, inmunofenotípica y citogenética. La hiperdiploidía define un grupo de muy buen pronóstico

O 42

CLASIFICACION INMUNOLOGICA DE 283 LEUCEMIAS AGUDAS(LA) PEDIATRICAS.

Bezrodnik L., Gaillard M.I., Caram M.M., Nenda G., Aversa L., Freigeiro D., Drelichman G., Bustelo P. Servicios de **Inmunología y *División Hematología Htal. de Niños «R.Gutierrez», Bs.As.

Se realizó la inmunotipificación de 283 LA (r: 3m-19a), desde 1990 a mayo de 1999, con un panel de 15 a 20 anticuerpos monoclonales analizados por microscopia óptica y citometría de flujo. Se clasificaron: Leucemia Linfoblástica Aguda Pre B (LLA PreB) 64%, LLA T 9%, LLA B 1%, LA con antígeno compartido (LA ag. c.) 8%, Leucemia Mieloide Aguda (LMA) 18%, LA bifenotípicas 1%.

Las LLA 176/283 se subdividieron: en **Pre B** 126/176 (72%): - Común CD10+ (47%); Pre B: CD10-CD19+, CD20+, u+ (16%), Pro B CD19+ (15%). Las **LLA T** 26/176 (15%). El 90% fueron CD7+CD3c+, un 30% asoció CD2+ y CD5+, CD34 (4%). El 38% mostró CD4+CD8+. Ninguna LLA T marcó con CD1a. Un 0.6% **LLA B:** CD10+CD20+ con cadenas livianas Kappa+. De las LA, 52/283 (18%) eran LMA; el 90% fueron CD13+CD33+DR+, 18/52 (34%) se asoció con CD34+, 7/52 (13%) con CD14+. El 10% fue CD33+CD13+DR-, 1/52 (2%) DR+MPOc+ y 0.6% M7. Se registraron **LA ag.c** 30/283 (11%): -LLA ag. mieloide 17/30 CD33+CD13 (60%) y LMA ag. L 13/30 (40%): CD7+, CD19+, CD10+. El 4/283 fueron **bifenotípicas** - (50%) bifenotípicas Monoclonal y (50%) Biclinal.

Conclusión: La inmunotipificación es un método útil para el diagnóstico y clasificación de las LA. Se debe asociar a la morfología, citoquímica y estudios citogenéticos para una mejor definición de esta neoplasia heterogénea

O 43

INMUNOFENOTIPO (IF) EN LAS LEUCEMIAS AGUDAS(LA) en NIÑOS.

Gómez S, Schuttenberg V, Fynn A, Martínez M, Alba L, Ferrère E, Jakus O, Armendariz H, Delgado Caffé A., Pistaccio L., Fynn A., Matus, Alba L.

Hospital de Niños de La Plata

Objetivos: Revisar el IF de las LA de los últimos 5 años. **Pacientes y métodos:** Ingresaron 132 LA entre 4/94 y 5/99. Edad mediana (EM) 6 años. Rel. V/M 1:1,1. Clasificación morfológica, citoquímica, inmunomarcación y citogenética. Se consideró positiva la expresión mayor al 20%. **Resultados:** LLA 66%(87/132). LMA 31%(41/132). Otras 3% (LAB 1, LAI 2) **LLA:Progenie B** 84%(73/87): Común 82% (60/73); Pre-B 11%(8/73); Pro-B 7%(5/73). **Progenie T** 16%(14/87). Inmunofenotipo: LLA:Pro-B:DR,CD19,34 +; Común: CD10,19,34,DR+; Pre-B: CD19, Igc, 10, 34,7,DR+. LLA T:CD7,5,4,3,8,10+. 33% LLA progenie B y el 7% LLA T fueron CD34 +. Marcadores mieloides + en 8/87 LLA (9%): CD11b,(4) CD15(2), CD33(2). **LMA:** M0 5/41; M1 2/41; M2 10/41, M3 13/41; M5 6/41; M6 2/41; M7 3/41. CD13 + en 29/39 (74%). CD33 + 31/40 (77%). Ambos negativos en 2 LMA M5. CD11b + 13/30 (43%); CD14 5/25 (20%); CD15 14/31(45%);CD61 4/30 (13%); Glicoforina A 2/21(9%). CD61 + en 3 LMA M7 y 1 M2, Glicoforina A + en 2 M6. DR + en 23/40 (57%); CD34 en 16/37 (43%). DR fue negativo en todas las LMA M3. Marcadores linfoides T en 20% de LMA. CD19 + en 2 M2, una con t(8;21). CD7 + en 6 ptes. con coexpresión CD34 y DR. Las LAI fueron positivas para DR,CD34 y CD7. **Conclusión:** Los resultados generales coinciden con los publicados. Las LMA y las M3 son mas frecuente. En este período no encontramos subtipos M4 y LLA B madura

O 44

INMUNOTIPIFICACION DE LEUCEMIAS LINFOBLASTICAS AGUDAS (LLA) PEDIATRICAS. CORRELACION CON RECAIDA PRECOZ (RP) Y TARDIA (RT). Bezrodnik L*, Gaillard M.I*, Aversa L**, Freigeiro D**, Dreilichman G. Bustelo P**.Servicio *Inmunología y **División Hematología Htal. de Niños «Ricardo Gutierrez» .Bs.As.

Se clasificaron por inmunofenotipo 145 LLA durante los años 1990-1997, con un panel de 20 marcadores monoclonales analizados por microscopia óptica y citometría de flujo.

Objetivo: Determinar si existe correlacion pronóstica en LLA pediátrica entre el inmunofenotipo y el tipo de recaída.

Material y métodos: Se evaluaron 145 LLA en niños edad x 114m(3m-228m). Del total de LLA analizadas 123/145(85%) fueron de estirpe **PreB**. De ellas, - 76/123(61%) Común(CALLA+), 13/123(11%) PreB (μ + CD20+), 12/123(10%) ProB (CD19+). 23/145(15%) **LLAT** (CD7+CD3c+). Se definió **RP** y **RT** utilizando como punto de corte 18 meses de remisión continua completa. **Resultados:** **RP:** 9/123(7fem. y 2mas) Edad x:75.3m, Tiempo de remisión x: 9m (3-15m) Inmunofenotipo:4/9 -(44%)Común, 4/9 -(44%) PreB, 1/9 (11%) ProB. **RT:** 11/123,(8masc. y 3fem) Edad x :61.7m, Tiempo de remisión x:35.6m(21-59m) Fueron:7/11 -(57%) Común, 2/11 -(18%)T, 2/11 -(18%) ProB.En solo 3 pacientes se realizó citogenético siendo normal.No se encontró asociación con antígenos de otro linaje.

Conclusión: En las RP se observó un predominio de las LLA de estirpe B (Común y Pre B.).

En las RT existe una mayor incidencia de LLA PreB, siendo menor para LLA T. Por nuestros datos las LLA de linaje B representan en pediatría la forma de debut más frecuente; por lo que se entiende que la mayor frecuencia de recaídas estén relacionadas con la misma. La inmunotipificación es un dato que se debe asociar con otros factores de riesgos, como la edad, recuento de leucocitos al diagnóstico, respuesta precoz al tratamiento y estudio citogenético.No debe ser utilizado en forma aislada como un factor de pronóstico propiamente dicho.

O 45

EVALUACIÓN DE LA INCIDENCIA DE RECAÍDA MENÍNGEA (RM) EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA). Aversa L., Streitenberger P., Freigeiro D., Drelichman G., De Socio S., Bonggi R., García Lombardi M., Díaz D y Bustelo P. División Hematología-Oncología. Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez". Bs. As.

El tratamiento, en niños con LLA requiere una profilaxis efectiva para el SNC siendo la incidencia de RM aislada y/o combinada <6%. **Objetivo:** Evaluar RM aislada y/o combinada en niños con LLA tratados con QMT sist. e IT o QMT sist. y Radioterapia Craneal (RC) profiláctica en Pac. de alto riesgo. **Material:** 3/87-3/96, 199 Pac. evaluables tratados en dos protocolos consecutivos tipo BFM: LLA-87 (63), con MTX ev 1gr/m² y TIT extendida y LLA-90 (136), con MTX ev 2 gr/m² y TIT extendida. Pac. de alto riesgo recibieron RC profiláctica 12 cGy. **Resultados:**

	LLA-87 (63 Pac.)	LLA-90 (136 Pac.)
RM aislada/combinada %	4.75 / 1.6	4.4 / 2.2
RM grupos de riesgo %	Fav. 1.6 Desfav. 4.75	Est. 1.4 Int. 5.1
Sobrevida libre eventos %	58.6	63.0
Media seguimiento (m)	121	61

Conclusión: La incidencia de RM es baja y no hubo eventos en SNC en los Pac. de alto riesgo debido a la pobre SLE por recidivas precoces en MO. La QMT sist.+TIT extendida es efectiva para prevenir enfermedad en el SNC.

O 46

ESTUDIO DE LA POBLACIÓN LINFOIDE B EN MEDULAS OSEAS (MO) CONTROLES Y CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA B (LLA-B) POR CITOMETRIA DE FLUJO MULTIPARAMETRICA (CFM). Monreal M., Pardo L, Martínez Rolón, J, Pavlovsky S. FUNDALEU, Buenos Aires

El objetivo de este trabajo es describir el patrón antigénico de la población linfocítica CD19+ por CFM, en MO controles y compararlo con lo observado en pacientes con LLA B, al diagnóstico y/o en remisión completa morfológica (RC). Se estudiaron 81 MO distribuidas en 3 grupos: 1-Control: donantes sanos; 2-Tratadas, no LLA: con quimioterapia previa por diferentes diagnósticos; y 3-LLA B: muestras al diagnóstico y en RC. Se realizaron dos tubos de marcación triple: CD10/CD20/CD19 y CD10/CD34/CD19. Se consideró patrón normal CD10/CD20 al descrito por la población CD19+ en el grupo 1, donde es posible diferenciar tres estadios madurativos: 1:CD10++CD20-; 2:CD10+CD20+; 3:CD10-CD20++. Se define patrón anómalo CD10/CD20 a aquel que muestra notables diferencias en esta distribución. **Resultados:** 1)El patrón CD10/CD20 definido como normal es altamente reproducible. 2)Todas las muestras de los grupos 1 y 2 presentaron patrón normal y bajos % de cél. B CD34+ (med. 7.16% y 10.83%, respectivamente). 3) Las LLA B con enfermedad morfológica detectable muestran patrón anormal. 4)Dentro del grupo de las LLA en RC, se definen dos subgrupos: a)con patrón normal, en el que el % de cél. B CD34+ (med. 11.45%) es similar a grupos 1 y 2; y b)con patrón anormal, cuyos % de cél. B CD34+ (med. 68.84%) fue significativamente mayor que en 1 y 2 (p=0.0000). Esta metodología de análisis permite distinguir claramente precursores B normales de cél. B neoplásicas, y sería de interés para el estudio de enfermedad mínima residual.

O 47

Análisis de Costo/Beneficio en la Utilización de los Diferentes Esquemas de Inducción en Leucemia Mieloblástica Aguda.

Yarour G.M., Marin G.H., Cermignani E.C. Cátedra de Farmacología, Facultad de Cs. Médicas, Universidad Nacional de La Plata, Argentina.

Los esquemas clásicos de inducción de la leucemia mieloblástica aguda (LMA) combinan daunorubicina (D) con arabinósido de citosina (A), reemplazándose la D por mitoxantrona (M) o bien idarubicina (Z) asociada a tioguanina (T) o etopósido (E) en los últimos años. **Objetivo:** Analizar la frecuencia del uso de los diferentes esquemas de inducción en LMA, su impacto económico y sus consecuencias en la obtención de la remisión completa (RC). **Métodos:** se incluyeron pacientes adultos (n=41) con diagnóstico de LMA de novo a quienes el Ministerio de Salud de la Provincia de Bs. As. les proveyó el tratamiento de inducción. El costo directo de la quimioterapia (cdq) utilizada en cada esquema fue estimado acorde con el precio de venta al público. La evaluación de la RC se determinó en cada centro de origen. **Resultados:** edad promedio: 48 años, relación sexo M/F: 20/21, hospitales de procedencia: 13. Se utilizaron 4 esquemas de inducción: D+A=3pts, M+A=24pts, ZAT=10pts, ZAE=4pts. El 62% de los pts tratados con M+A provenían de un mismo hospital, y el 62% de los que recibieron ZAT y ZAE provenían de otro. Tomando como base D+A, los esquemas M+A, ZAT y ZAE incrementaron el cdq en 1.24 ; 10 y 8.65 veces respectivamente. No se observaron diferencias significativas entre los diferentes esquemas de tratamiento respecto al porcentaje de RC obtenidas. Estos datos fueron compatibles con un metaanálisis realizado por nuestro grupo en 1997. **Conclusión:** El 66% de los pacientes (grupos D+A y M+A) insumieron el 20% del costo total mientras que el 34% restante (grupos ZAT y ZAE) insumieron el 80%. No se registraron diferencias significativas respecto a las RC obtenidas entre los 4 esquemas de inducción para LMA evaluados.

O 48

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC) EXPERIENCIA EN UN CENTRO: 1986-1999

HOSPITAL NAVAL PEDRO MALLO BUENOS AIRES ARGENTINA

Sorrentino M.A.; Luchetta P.; Longoni H.; Dufour C.; Pastorino Aubry E.; Robinson A.

Entre Octubre 1986 y Abril 1999 ; 65 Pacientes recibieron trasplante de progenitores hemopoyéticos (TPH): 62 alo TPH 3 auto TPH, la población fue: sexo masc. 41(63%) fem.21(37%). Rango Edad 1 año-55 años media 32.5 a. Fueron trasplantados en 1a. F.C. : 44 ptes. En 2a. F.C. : 13 ptes. En F.A. : 3 ptes. En C.B. 5 ptes. La fuerza del injerto : Médula ósea : 56 ptes. TPH sangre periférica 9 ptes. HLA idénticos : 58 ptes. (89%). HLA 1 minor mismatch 2 ptes.(3%). Autólogos : 3 ptes HLA no relacionados : 2 ptes. El régimen de acondicionamiento incluyó : Irradiación Corporal Total (TBI) + Ciclofosfamida (CFM) 32 ptes. TBI + CFM + otros : 3 ptes. TBI+CFM+VP 16 : 5 ptes. Busulfan (Bu) + CFM : 11 ptes. Bu + CFM + VP 16 : 9 ptes. Otros : 5 ptes. Recibieron TPH luego del año del diagnóstico : 41 ptes. Antes del año: 24 ptes. Recibieron Profilaxis para injerto contra huésped con: ciclosporina + metotrexato: 55 ptes. Otros regimenes 7 ptes. Nada 3 ptes. **RESULTADOS:** El 60 % (39 ptes.) están vivos. El 40% (26 ptes.) fallecidos. El seguimiento fue: máximo 138 meses, mínimo 3 meses , media 65.3 meses. 2 pacientes recibieron infusión de linfocitos del donante: están en remisión completa (post. recaída). Recibieron TPH no relacionados: 2 ptes. : 1 falleció; 1 vive, y esta en remisión completa. Recaída : 17% (11 ptes.) 2a. remisión completa : 8% (4 ptes.) 2o. Tumor 3% (2 ptes.).

O 49

INVESTIGACION Y SEGUIMIENTO GENETICO DE ENFERMEDAD RESIDUAL MINIMA EN LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC) POST TRASPLANTE ALOGENEICO DE MEDULA OSEA (TMO).

Bordone J., Morales VH, Etchegoyen O, Milone J.

ITMO - Instituto de Trasplante de Médula Osea. La Plata.

Se efectuó TMO en 22 pacientes con diagnóstico de LMC Phi1+. De ellos 18 fueron trasplantados en fase crónica y 4 en fase acelerada. Se determinó la presencia del gen BCR/ABL previo y post TMO, mediante RT-nPCR con empleo de los primers NB1+, Abl3, B2A, CA3 y A2. Se obtuvieron 3 patrones evolutivos en el seguimiento post TMO (16 pacientes analizables): a) Pac. que negativizaron la traslocación persistiendo la misma negativa en estudios ulteriores: 11 (69%). b) Pac. que luego de un resultado negativo, viran a la positividad, sin correlato con el status citogenético de la enfermedad: 2 (12%). c) Pac. que nunca negativizaron su determinación, persistiendo en remisión hematológica y citogenética: 3 (19%).

Existió correlación entre la desaparición del gen quimérico y la presencia de la enfermedad de injerto versus huésped crónico (EICHc) ($p=0.03$).

Con un seguimiento medio de 840 días (28 meses), todos los pacientes vivos están en remisión hematológica y citogenética. La sobrevida actuarial es del 71% y la mortalidad relacionada al procedimiento es del 27% (6 pac.).

No se encontró relación entre la presencia post TMO del híbrido BCR/ABL y el status hematológico y citogenético, aunque la presencia de EICHc se tradujo en la desaparición del gen BCR/ABL.

O 50

TRASPLANTE DE MEDULA OSEA ALOGENEICO (TMO) EN MIELOMA MULTIPLE.

Bullorsky E.O., Labanca V., Boubeta H., Livio A., Shanley C., Stemmelin G., Ceresetto J., Rabinovich O.
Hospital Británico de Bs. As.

El mieloma múltiple (M.M.) es una enfermedad oncohematológica para la cual el tratamiento quimioterápico convencional o aún las altas dosis de quimioterapia con rescate autólogo (autotrasplante) no logran la curación, esperándose solamente en los casos favorables una remisión completa que alargue la sobrevida. Las mejores curvas de sobrevida libre de enfermedad se logran en los raros pacientes que acceden a un TMO alogeneico.

OBJETIVO : presentar la experiencia de TMO alogeneico en pacientes con M.M.

MATERIAL Y METODOS: 3 pacientes (1 mujer/2 hombres) con edades de 40, 37 y 34 años, fueron sometidos a TMO para tratamiento de M.M. En las biopsias de MO pre-TMO, en ningún caso se objetivó mielofibrosis asociada. Al momento del TMO, todos tenían serología (+) para el CMV, siendo el donante de igual sexo en todos ellos. Dos ptes. eran isogrupo con su donante mientras que el tercero era ABO incompatible. El regimen condicionante pre-TMO se realizó con la asociación busulfan 16 mg/kg + ciclofosfamida 120 mg/kg en los 3 ptes., siendo el número de células medulares nucleadas transplantadas de 3.05 , 3.7 y 2.4×10^8 / kg respectivamente. Los 3 ptes recibieron profilaxis para GvHD agudo con la triple asociación de ciclosporina A + prednisona + metotrexate.

RESULTADOS : ninguno de los 3 ptes. presentó complicaciones significativas post-TMO. El pte número 3 desarrolló una enteritis CMV que resolvió con Gancyclovir, con trombocitopenia residual. Fundamentalmente, en los 3 casos se objetivó un engraftment hematopoyético rápido y completo. El control biopsico de la MO al día +30 en los 3 ptes y al año post-TMO en 2 de ellos, mostró una imagen de normocelularidad, sin evidencias de M.M. Ninguno desarrolló GvHD aguda o crónica. Los 3 ptes están vivos, en buen estado general y con calidad de vida normal a 24, 21 y 3 meses post-TMO, sin evidencia de recaída del M.M.

CONCLUSIONES : 1) El TMO alogeneico es una terapéutica posible para un grupo seleccionado de pacientes con M.M., con edades menores de 50 años, y que posean un donante HLA idéntico; 2) el regimen condicionante y los patrones de engraftment no difirieron de lo observado en TMO en otras enfermedades oncohematológicas; 3) a pesar del riesgo impuesto por la edad, no observamos complicaciones asociadas a GvHD en estos 3 ptes; 4) el TMO alogeneico se realiza con intento curativo, probablemente asociado a un efecto graft - versus - mieloma.

O 51

RESULTADOS DE UN ESQUEMA SECUENCIAL VAD X 4 CON ALTAS DOSIS DE CICLOFOSFAMIDA Y REGIMEN ABLATIVO SEGUIDO DE RESCATE AUTOLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS PERIFERICOS EN PACIENTES (PTS) CON MIELOMA MULTIPLE. G. Milone, G. Sturich, J. Martínez Rolón, C. Corrado, I. Fernández, S. Pavlovsky. FUNDALEU, Buenos Aires, Argentina.

Objetivos: Evaluar porcentaje de remisión completa (RC), sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida global (SG) en pts con mieloma múltiple sin tratamiento previo, empleando un esquema secuencial. **Materiales y Métodos:** 31 pts ingresaron al protocolo entre el 2/95 y el 2/99. El 80% estadio III y el 20% estadio II, edad 54 años (37-68), IgG 39%, IgA 36%, BJ 20% y no secretor 6%. Todos efectuaron 4 ciclos de VAD (VCR 0.4 mg/día, ADRIA 9 mg/m²/día, DEXA 40 mg/día durante 4 días) y Ciclofosfamida (CFM) (3 – 4.5 gr/m²) + G-CSF 5 µg/kg para obtención de progenitores hematopoyéticos periféricos. El tratamiento ablativo fue Melfalán 200 mg/m² en 21 pts y Busulfán (16 mg/kg) y CFM (120 mg/kg) en los restantes. La media de células CD34+ infundidas fue 9.4 x 10⁵/kg. **Resultados:** Seis pts se trasplantaron en remisión completa (RC), 24 en remisión parcial (RP) y 1 con enfermedad estable (EE). La mediana del tiempo del diagnóstico al trasplante fue 7 meses. Todos los pts tuvieron recuperación hematológica completa. La mediana de seguimiento fue 26 meses. La mortalidad relacionada al trasplante (MRT) fue en 2 pts por VOD y 1 por sepsis. A los 180 días, 11 pts (35%) obtuvieron RC y 14 pts (45%) RP, con una probabilidad actuarial a los 36 meses de SLP y SG de 44% y 70%, respectivamente. Esta estrategia mostró un alto porcentaje de RC y respuesta global (RC+RP) de 80%, con buena SLP y SG y una aceptable MRT.

O 52

SEGUNDAS NEOPLASIAS HEMATOLOGICAS POST-TRASPLANTE AUTOLOGO (TA) DE CELULAS PROGENITORAS DE SANGRE PERIFERICA Y/O MEDULA OSEA EN PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE (MM). I. Fernández, G. Milone, C. Corrado, J. Martínez Rolón, M. Juni, S. Pavlovsky. FUNDALEU, Buenos Aires

Entre 4/92 y 4/99, 77 pacientes (pts) con diagnóstico de MM ingresaron para realizar TA. Cuatro pts (5,2%) (3 SMD/LMA (3.9%), 1 LNH EBv+ (1.3%)) desarrollaron 2^{da} neoplasias.

Características	Pte No. 1	Pte No. 2	Pte No. 3	Pte No. 4
Tipo, Estado, Edad	IgG, III, 44	BJ, I, 52	IgG, I, 53	IgG, II, 65
QT pre TA	Mel x12	Mel x6	Mel x5, VAD+CSP x3	VAD x9
Movillización	CFM 3gr/m ²	CFM 3gr/m ²	CFM 3gr/m ²	CFM 4.5gr/m ²
Condicionamiento	Mel 200 mg/m ²	Mel 200 mg/m ²	BUCY	BUCY
Células infundidas	MO+SP	SP	SP	SP
Status pre/post TA	RP / RP	RP / RC	RP / RP	R nula / RP
T' de dx a 2 ^{da} Neo.	21 meses	53 meses	122 meses	20 meses
T' de TA a 2 ^{da} Neo.	6 meses	47 meses	58 meses	4 meses
Tipo de Neoplasia	LMA M2	SMD/LMA M1	SMDIAREBT	LNH EBv+

En la experiencia del GATLA, la incidencia de SMD/LMA en pts con MM fue del 1%. Nuestra mayor incidencia post-TA (3.9%), estaría relacionado al uso de agentes alquilantes previos y a las altas dosis utilizadas para el TA. La inmunosupresión a que están expuestos los pts sometidos a TA favorecería el desarrollo posterior del síndrome de linfoproliferación asociado al virus del EB.

O 53

Trasplante hematopoyético alogénico (THA) con progenitores de sangre periférica (PSP).

G.Kusminsky, MC Foncuberta, L.Aversa, G.Drellchman, D.Freigeiro, R.Burgos, C.Irazabal, G.Gonzalez, M. Dictar, R.Niborski, A.Kohan y J.C. Sánchez Avalos. Unidad de Trasplante de Médula Ósea. Instituto Médico Alexander Fleming

53 ptes recibieron THA con PSP. La edad mediana fue de 20 años, (rango 2 - 55). 16 ptes tenían LMA, LLA en 15, LMC en primera fase crónica 12, aplasia medular en 4, síndrome mielodisplásico en 3 y Hodgkin, talasemia mayor y sínd. de Hunter, 1 caso respectivamente. El acondicionamiento fue en 38 ptes radiot. corp. total 1200 cGy y el resto con quimioterapia. La profilaxis de injerto ctra. huésped (EICH) se realizó con ciclosporina y metotrexato. Los donantes fueron familiares HLA compatibles 6/6 y un caso 5/6. Previo a la extracción de PSP, recibieron G-CSF 10ug/kg/día subc. 4 días.. El día 5 se realizó la téresis. En los primeros 30 ptes se hizo la extracción adicional de médula ósea. Las medias de CD34, CD3, CD4, CD8, CD56, CD19 (cel x 10⁶/kg) 4,12; 4,59; 2,57; 1,9; 0,55 y 0,68 respectivamente. La mediana de recuperación de neutrófilos >500 se obtuvo el día +11 y de plaquetas >20.000/ +13. El tiempo de internación medio fue de 26 días (18 - 39) y uso de antibióticos parenterales fue de 12,2 días (5 - 45). En dos casos se diagnosticó enfermedad venosa oclusiva del hígado. La mortalidad relacionada al trasplante fue del 15%. EICH aguda se observó en el 43,4% (5 ptes con EICH >III). La media de aparición de EICH aguda fue en el día +23 (+8 - +76). En 43 ptes se evaluó EICH crónica con seguimiento medio de 18 meses (4 - 39). La incidencia fue de 26,4%, en 2 ptes la EICH crónica fue severa, la media de aparición de EICH crónica fue el día +240. En la presente experiencia el trasplante de PSP alogénicos mantuvo una aceptable incidencia de EICH crónica, dados los recientes reportes de aumento de esta complicación parece lógico desaconsejar el uso de PSP en patología no maligna en la que no importaría la potencia del efecto injerto versus leucemia.

O 54

PROGRAMA BANCEL: BANCO DE CELULAS PROGENITORAS DE CORDON UMBILICAL. POBLACIONES CELULARES Y CAPACIDAD CLONOGENICA.

Morales V.H, Etchegoyen O, Bordone J, Milone J.

ITMO - Instituto de Trasplante de Médula Osea. La Plata. Argentina

Objetivo: Analizar los efectos de la manipulación, de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) de cordón umbilical (CU) sobre las poblaciones celulares y su capacidad clonogénica.

Material y Métodos: Se obtuvieron y estudiaron 51 muestras de CPH provenientes de CU. Se efectuó reducción de volumen (HES-Centrifugado). Se determinó: a) células nucleadas totales; b) células CD34 por citometría de flujo y c) capacidad clonogénica mediante determinación de Unidades Formadoras de Colonias(UFC): mixtas(GEMM), granulocito-macrofágica(GM) y eritroide(BFU-E).

Resultados:

Valores iniciales		Valores finales		Valores iniciales		Valores finales	
Volumen	Media= 110 ml.	Volumen	media= 37	UFC -	media= 69	UFC -	media= 62
Total	Rango=65 - 229	Total	rango=21 - 56	GEMM	rango= 10 - 373	GEMM	rango= 10 - 264
CNT x 10 ⁹	Media = 1.30	CNT x 10 ⁹	media = 1.24	UFC - GM	media = 145	UFC - GM	media = 132
	Rango= 0.7 - 2.9		rango= 0.3 - 2.75		rango= 27 - 490		rango= 12 - 476
CD34 x 10 ⁶	Media= 5.04	CD34 x 10 ⁶	media= 4.75	UFC -	media= 80	UFC -	media= 69
	Rango= 1.06 - 23.2		rango= 1.36 - 27.8	BFU-E	rango= 13 - 343	BFU-E	rango= 9 - 247

Conclusiones: La manipulación de las CPH de CU permite disminuir su volumen, sin afectar la cantidad de células nucleadas, células troncales (CD34) y su capacidad clonogénica (CFC-GEMM, GM y BFU-E), constituyendo una alternativa válida plantear su almacenaje en bancos destinados a su empleo en trasplante.

O 55

PROGRAMA BANCEL: BANCO DE CELULAS PROGENITORAS HEMATOPOYETICAS(CPH) DE CORDON UMBILICAL(CU). RECLUTAMIENTO, CARACTERISTICAS CELULARES Y CRIOPRESERVACION.Milone J¹, Etchegoyen O¹, Uranga A², Bordone J¹, Morales V.H¹¹ITMO. Instituto de Trasplante de Médula Osea. - ² Serv. Obstetricia Htal Italiano. La Plata.**Objetivo.** Efectuar la colecta, estudio y criopreservación de CPH de cordón umbilical.**Material y Métodos.** Se efectuó la colecta de sangre de CU, con punción de vena umbilical (circuito cerrado), sobre anticoagulante (CPD) y al procesado de la misma.**Resultados.** Se efectuaron 65 solicitudes de donación, colectándose en 55 casos (85%). En 9 oportunidades no se colectó por causas obstétricas, y en 1 por drogadicción. Cuatro colectas fueron desechadas, tres por un número de células $< 6 \times 10^8$, y una por ruptura de bolsa. La media de gestación fue de 39.8 semana, el parto ocurrió por vía vaginal en 36 casos (70.6%), y por cesárea en 15 casos (29.4%). La media de peso fue de 3.434 gramos, la media de intervalo colecta / procesado de 840 min y el volumen total colectado tuvo una media de 110ml. La viabilidad fue del 99%. La bacteriología para aerobios, anaerobios y hongos fue negativa. Se efectuó serología para Brucelosis, Sífilis, Chagas, Hepatitis B y C, HIV - I y II, HTLV - I y II, Toxoplasmosis y CMV. Se determinaron antígenos del Sistema HLA - Clase I, loci A/B, y Clase II, locus DR, por PCR SSO, y grupo sanguíneo ABO y factor Rh.**Conclusiones.** Se muestra la factibilidad del desarrollo de un programa de colecta, estudio y criopreservación de CPH de CU destinado al funcionamiento de un banco de este tipo en el país, según normas cGMP.

O 56

Selección Positiva de Células CD34 (SPCD34) en Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (TAMO). Aspectos Técnicos y Aplicación Clínica.

Etchegoyen O., Bordone J., Milone J., Morales VH.

ITMO. Instituto de Trasplante de Médula Osea. La Plata. Argentina

Objetivos: Evaluar la Pureza (P), Eficiencia de Captura (EC), y Rendimiento (R). Determinar la Recuperación Celular (RC) y la Viabilidad (V) de las células descongeladas. Analizar la capacidad de las células CD34 para reconstituir la hematopoyesis y el seguimiento de los pac. sometidos a TAMO con esta metodología. Considerar la capacidad del método para disminuir el número de células T CD3⁺.**Material y Métodos:** Un grupo de 16 pacientes fueron sometidos a SPCD34 (9 SP y 7 MO) cuyos diagnósticos fueron: LLA (3 pac.), LMA (1 pac.), LNH (4 pac.), MM (4 pac.) y NB (4pac.). Recibieron TAMO 14 pacientes. La SPCD34 se realizó empleando método inmunomagnético indirecto.**Resultados:** La P media obtenida fue del 76% (31-95), el R del 36% (12-60) y la EC del 59% (23-96). La RC previa a la infusión de cél. CD34 fue del 90% (64-100), con una V del 95% (88-100). La SPCD34 redujo la cantidad de linfocitos CD3⁺ 3,2 log. (2,7-4). La recuperación hematológica fue de 17,7 días (11-33) para $> 0,5 \times 10^9/l$ neutrófilos y 23,6 días (11-53) para $> 25 \times 10^9/l$ plaquetas. Con un seguimiento medio de 330 días, 9 pacientes (64%) están vivos, 8 en remisión completa y 1 en remisión parcial**Conclusiones:** La pureza obtenida fue la adecuada. La recuperación hematológica fue sostenida y rápida. La reducción de linfocitos CD3 lograda permitiría emplear este procedimiento como método de profilaxis de EICH.

O 57

ESTUDIO PROSPECTIVO RANDOMIZADO DOBLE CIEGO DE INTERFERÓN GAMMA 1b (IFN- γ) VERSUS PLACEBO POST-TRASPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS (TACPH). Koziner, B, Dengra, C, Bayo, R, Verón, T, Fasano, L, Bianchi, C, Cisneros, M, Glanszpigel, R. Unidad de Trasplante de Médula Ósea de Clínica Independencia, Munro, Pcia. de Buenos Aires.

Previo consentimiento escrito 38 pacientes (pts) -que incluyeron 14 con enfermedad de Hodgkin, 9 con linfomas no Hodgkin, 4 con mieloma múltiple y 11 con tumores sólidos- fueron incluidos en un estudio prospectivo randomizado doble ciego que comparó IFN- γ administrado por vía SC diariamente a la dosis de 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ por 30 días (18) versus placebo (20) administrado también por vía SC y por 30 días, ambos comenzando luego de 2 días consecutivos de > 500 neutrófilos/ μl post TACPH de sangre periférica (24) o sangre periférica y médula ósea (14). Con una media de seguimiento de 536 ± 269 días, la sobrevida libre de enfermedad (SLE) para los grupos que recibieron IFN- γ y placebo, respectivamente, fueron de 728 vs 510 días ($p < 0.0567$ por Wilcoxon Breslow). La sobrevida global para los pts que recibieron IFN- γ y placebo fueron respectivamente 830 y 755 días. Efectos adversos incluyeron fiebre, mialgias, escalofríos, coriza, vómitos, neutropenia y trombocitopenia que fueron más frecuentes en el grupo de pts que recibió IFN- γ . Sólo 1 pt perteneciente al grupo de IFN- γ discontinuó el tratamiento post-TACPH debido a fiebre intolerable. Se observaron incrementos estadísticamente significativos en la proporción de células CD56+ y DR+ en sangre periférica en el grupo de pts que recibió IFN- γ . Conclusión: en este estudio prospectivo randomizado doble ciego se observó una superior SLE en el grupo tratado con IFN- γ post TACPH.

O 58

TRASPLANTE DE MEDULA OSEA ALOGENICO (TAMO) EN LEUCEMIAS AGUDAS (LA) PEDIÁTRICAS. Drelichman G, Freigeiro D, Aversa L, Gonzalez G, Jaimovich G, Foncuberta C, Milovic V, Altclas J, Minnie G, Dictar M, Kusminsky G, Sanchez Avalos JC, Feldman L. U.TAMO, Inst. A. Fleming e Inst. Méd. Antártida, ICTEM, Bs As.

El TAMO es una terapia curativa para niños con LA de alto riesgo y/o recidivas. **Objetivo:** Evaluar resultados del TAMO en niños con LA. **Material:** 1/92 a 12/98 ingresaron 44 niños con LA (28 LLA y 16 LMA), x edad al TAMO: 96.7m (r: 20-180). Status al TAMO: LLA: 9 RC1, 19 RC2 ó más; LMA: 4 RC1, 12 RC2 ó más. R. Condicionante: 29 QMT, 15 TBI + QMT. Profilaxis EICH: CSA y MTX. Fuente de progenitores: 27 MO, 12 MO+SCP y 5 SCP. **Resultados:** x seguimiento global de 22.5 meses:

Pacientes	SLE	MRT	Recaída	VOD	EICH Ag	EICH Cr
28 LLA	15 (53.5%)	4 (14%)	9 (32%)	4 (14%)	9 (32%)	7 (25%)
16 LMA	7 (45%)	1 (6%)	8 (50%)	0	3 (19%)	0
Total	22 (50%)	5 (11%)	17 (39%)	4 (9%)	12 (27%)	7 (16%)

Comparando pacientes con RC1 (x seg.: 22m) y RC2 ó + (x seg.: 27m) se obtiene:

Pacientes	SLE	MRT	Recaída	VOD	EICH Ag	EICH Cr
13 RC1	12 (92%)	0	1 (8%)	0	0	2 (15%)
31 RC2 ó +	10 (32%)	5 (16%)	16 (52%)	4 (13%)	12 (39%)	5 (16%)
p	< 0.001	NS	< 0.01	NS	< 0.02	NS

Conclusiones: El TAMO en niños con LA logró una aceptable SLE (50%) y mortalidad (11%). No hubo diferencias significativas entre LLA y LMA. El factor pronóstico más importante fue el status al TAMO; Pac. con RC1 lograron mejor SLE (92% vs 32%) y menor incidencia de recaídas (8% vs 52%).

O 59

TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA ALOGENEICO (TMO) EN LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA PEDIATRICA. ANALISIS DE VARIABLES DE SOBREVIDA. Bullorsky E.Q.; Shanley C.; Stemmelin G.; Ceresetto J.; Rabinovich O.; Santini F.; Contino A.; Labra L.; Schamun A.; Escalante S.; Tamashiro M. - Hospital Británico, Bs.As

La LLA pediátrica es potencialmente curable, excepto en etapas avanzadas más allá de la 2ª. remisión. En ptes avanzados, la mejor terapéutica posible es el TMO. OBJETIVO: 1) analizar la experiencia de TMO en LLA pediátrica en etapa avanzada.- 2) analizar las variables de sobrevida libre de enfermedad.

MATERIAL Y METODOS: 1) Criterios de inclusión : ptes pediátricos (menores de 16 años) con donante HLA idéntico, en etapa avanzada de LLA. 2) Población: 24 ptes (n=24), 16 varones, con edad promedio 8.9 años (2-15), con LLA en estadios: 2ª RC: 11; 3ª RC: 9; 2ª recaída: 2 y 3ª rec: 2 ptes respectivamente.-3) Regimenes condicionantes: 5/24 ptes TBI/ciclof./+ AraC en 4 ptes; 19/24 ptes regimen sin TBI (busulfan/VP16/ciclof).-4) Profilaxis GvHD: ciclosporina/pred. en todos ellos. RESULTADOS : 13 ptes (54.1 %) desarrollaron GvHD agudo (grados I: 1; II: 6; III: 2 y IV: 4) mientras que de 20 ptes en riesgo para GvHD crónico, 8/20 (40%) lo presentaron (leve en 3 y severo en 5).- 9/24 (37.5 %) ptes presentaron recaída de LLA (sistémica en 5 y extramieloide en 4).- La recaída fue tratada y sólo 1 pte con recaída extramieloide está viva y libre de enfermedad. Sobrevida: 10 ptes (41.66 %) están vivos y libres de enfermedad, a 82.2 meses post-TMO.- Las causas de muerte fueron recaída de LLA en 8/14 ptes(57 %), GvHD agudo en 4/14 ptes(28.5 %) y GvHD crónico en 2 ptes (14.2 %).—La probabilidad de sobrevida libre de enfermedad a 5 años post-TMO (Kaplan-Meier) es de 41.8 %.—La sobrevida de los fallecidos fue: GvHD agudo fue de 1.5 meses; GvHD crónico 9.7 meses y recaídos LLA 13.6 meses. CONCLUSIONES: 1) El TMO resultó ser una terapéutica adecuada para este grupo de ptes con LLA en etapa avanzada. El 41.66 % está vivo y libre de enfermedad, y la posibilidad de sobrevida libre de enfermedad es de 41.8 % a 5 años.-2) La causa más importante de mortalidad es la recaída de LLA. En los casos de recaída extramieloide, algunos pacientes pueden ser recuperados.-3) Probablemente en el futuro, el mejor tratamiento de las formas severas de GvHD contribuya a mejorar más aún los índices de sobrevida.- 4) Los regimenes condicionantes que contengan TBI son aceptados como los más adecuados en LLA, pero la mayoría de ptes aquí analizados no lo utilizó. Probablemente la ventaja de TBI sea prevenir las recaídas extramieloides.

O 60

Trasplante Autólogo de Células Progenitoras Hematopoyéticas .1988-1998.

Experiencia del GATMO.

GATMO Grupo Argentino de Trasplante de Médula Osea

En el período 1988-1998, fueron trasplantados y registrados en el GATMO 1457 pacientes con las siguientes patologías : LNH :373, enf de HO: 264, LMA: 188, Ca mama: 192, MM : 178, LLA: 61, LMC: 36, Tumores de SNC: 31, Sarcoma de Ewing : 27, T de testículo: 25, Neuroblastoma : 19 y otros tumores sólidos : 48.

En las patologías más frecuentes, la edad media al trasplante fue : HD: 27a (6-61).

LNH :43 a(1-68), Ca de mama :42,5a (20-62), LMA: 35a(1-67) ,MM: 52a (46-71) , LLA : 9a(3-57) y tumores del SNC : 8 a (1-48).

La fuente del injerto fue : MO: 120 ptes, CPSP :916 ptes, CPSP + MO: 390 ptes. El status al trasplante fue : HD : 142 ptes fueron trasplantados en RC y 122 con enfermedad estable : LNH : 109 ptes en 1ªRC y 120 en 2ªo > RC, LMA: 144 ptes en 1ªRC y 35 ptes en 2ª RC. , Ca de mama, 78 ptes con enf metastásica y 92 ptes recibieron el trasplante como tratamiento adyuvante; LLA: 13 ptes en 1ª RC y 46 en 2ª RC, y tumores del SNC : 18 ptes en RC y 8 en RP.

Resultados : la mortalidad relacionada al trasplante (MRT) y la sobrevida libre de enfermedad a 24 m (SLE):

	LNH	HD	CaMama	MM	LMA	LLA	T.SNC
MRT %	6	6	4	6	13	19	18
SLE %	57	66	66	67	57	24	32

O 61

Trasplante de Médula Osea Alogénico en la Argentina 1986-1998.

Experiencia del GATMO .

GATMO Grupo Argentino de Trasplante de médula Osea.

Desde 1986 hasta el 31 de diciembre de 1998, fueron realizados y registrados en el GATMO 535 trasplantes alogénicos ,sexo masculino 348 y femenino 187 pacientes. AA: 72, LLA:109, LMA:131, LMC 164, MDS 20,HD: 3, Hemoglobinopatías : 6, JLM: 1, LNH : 9, MM: 8, PNH: 1, SCID : 2 ,WA : 4,Otros : 3. Analizadas las patologías más frecuentes, la media de edad al trasplante fue : AA: 18 a(4-43) LLA : 11 a(2-40),LMA : 23 a(6-49) MDS: 18 a (2-46). La fuente del injerto fue : Unidad placentaria (CB) : 3, MO: 395,MO y CPSP: :40 y SP: 47. Estos injertos fueron donados por un donante relacionado histoidéntico en 471 casos, relacionado no idéntico en 5, un hermano gemelo en 7 y por un donante histoidéntico no relacionado en 2.

La mortalidad relacionada al trasplante(MRT)fue LMA : 24% , AA: 31%,LLA: 28%,LMC: 37%,SMD : 43% .

La sobrevida libre de enfermedad (SLE) a 24 meses es:

	AA	LLA	LMA	LMC
SLE	81%	36%	59%	67%

O 62

TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA CON DONANTE NO EPARENTADO(TMO-NE)

Feldman L., Milovic V., Jaimovich G., Minue G., Requejo A., Brioschi S., Altelas J.

ICTEM-IMA

Tres pacientes(ptes), 1 aplasia medular (AA), 2 leucemia mieloide crónica(LMC) recibieron un TMO-NE en el ICTEM. y 2 LMC en el exterior. El seguimiento post-TMO de estos fue realizado en nuestro centro. Edad media 32 años (19-42),sexo: m/f 4/1. Tiempo de evolución previo al TMO fue de 14 a 30 meses (x 23). El condicionante en los ptes con LMC consistió en TBI+CY. El pte con AA recibió TLI+CY. **Evolución:** el pte con AA no obtuvo engraftment falleciendo el día + 100 . En los ptes con LMC el tiempo medio para obtener >de 500 PMN y >de 25000 plaq. fue de 23(20-26) y 27(24-30) días respectivamente, el requerimiento transfusional fue de 6(2-10) y 14 (6-31) U de GR y plaq respectivamente. Dos ptes desarrollaron VOD hepática, 2 neumonía por CMV, 3 enfermedad injerto contra huésped agudo (EICHA) grado II, 2 EICH crónico cutáneo extenso y 1 pte bronquiolitis obliterante. La profilaxis de EICH se realizó con Csa y MTX y 3 ptes se encuentran en tratamiento con corticoides. La media de seguimiento actual es de 12 m (4-29) para los 4 ptes con un performance status: 90-100 %. El TMO-NE es posible de realizar en nuestro país aún cuando las complicaciones fueron mayores a las observadas en trasplantados con hermano histoidéntico. Al menos en LMC, en la que el grado de éxito parecería ser elevado, sugerimos realizar una búsqueda de posibles donantes no emparentado en ptes que carezcan de donante histoidéntico familiar.