

ANÁLISIS DE MARCADORES MOLECULARES (MUTACIÓN V617F DEL GEN JAK2, HUMARA Y PRV-1) COMO FACTORES PREDICTIVOS DE COMPLICACIONES TROMBÓTICAS GRAVES EN LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL

E. Gimeno^a, B. Bellosillo^b, C. Burgaleta^c, A. Álvarez-Larrán^a, M. López-Rubio^c, G. Navarro^b, R. Longarón^b, B. Espinet^b, F. Solé^b, L. Florensa^d, S. Serrano^{b,d} y C. Besses^a

^aS.Hematología Clínica. Hospital del Mar. Barcelona ^bLaboratori Citogenètica i Biologia Molecular. S.Patologia. Hospital del Mar. Barcelona ^cDep. Medicina Universidad de Alcalá, Hospital Príncipe de Asturias. Madrid. ^dLaboratori Citologia Hematològica. S.Patologia. Hospital del Mar. Barcelona.

Introducción: La edad superior a 60 años y una historia previa de trombosis, constituyen los principales factores clínicos predictivos de riesgo trombótico en los pacientes con trombocitemia esencial (TE). Varios estudios han tratado de identificar diversos marcadores biológicos predictivos de complicaciones trombóticas (clonalidad mieloide, expresión de c-Mpl, sobreexpresión de PRV-1 y mutación V617F en el gen JAK2, entre otros) sin alcanzar un consenso generalizado al respecto.

Objetivo: Analizar de forma retrospectiva la relación de clonalidad mieloide determinada mediante análisis del gen HUMARA, expresión del gen PRV-1 y presencia de la mutación V617F en el gen JAK2, con el riesgo de presentar complicaciones trombóticas graves en una serie de 131 pacientes con TE.

Material y métodos: 131 pacientes con TE (93 M/38 H; mediana de edad 58 años [extremos 20-87]), diagnosticados según los criterios de la OMS. En el momento del estudio, 47 pacientes no recibían ningún tratamiento, 25 recibían antiagregantes, 43 hidroxiurea ± AAS, 14 anagrelide ± AAS y 2 busulfán. El estudio de clonalidad analizando el gen HUMARA se realizó en ADN de granulocitos, mediante PCR convencional. El estudio de la expresión del gen PRV-1 se realizó en ARN de granulocitos, mediante RT-PCR cuantitativa. El estudio de la mutación V617F se realizó en ARN de granulocitos mediante secuenciación directa y PCR alelo-específica.

Resultados: La mediana de seguimiento fue de 59 meses (extremos 0-243). 28 pacientes presentaron eventos trombóticos mayores (9 eventos previos al diagnóstico (dx), 5 en el momento del dx y 14 durante el seguimiento). 65 pacientes presentaron la mutación V617F en forma heterocigota, 2 en forma homocigota y 64 no estaban mutados. La expresión del gen PRV-1 estaba aumentada en 63 pacientes y era normal en los 68 restantes. En 78/93 mujeres se estudió la clonalidad mieloide por HUMARA. 40 pacientes eran policlonales, 20 clonales y 18 no informativos. La presencia de la mutación V617F en el gen JAK2 no se asoció significativamente a complicaciones trombóticas graves de forma global, ni tampoco analizadas por separado: previas al dx, en el momento del dx y durante el seguimiento. Asimismo, no se observó una correlación significativa entre complicaciones trombóticas graves con la sobreexpresión de PRV-1 y clonalidad mieloide, tanto en el número de complicaciones trombóticas globales, como previas al dx, en el momento del mismo y durante el seguimiento.

Conclusiones: El estado mutacional del gen JAK2, la clonalidad mieloide analizada por HUMARA y la sobreexpresión del gen PRV-1 no se correlacionan con un mayor riesgo de presentar complicaciones trombóticas graves en los pacientes con TE.