

## POLIMORFISMOS EN EL GEN DE LA MTHFR Y RESPUESTA A DISTINTAS PAUTAS DE METOTREXATE (MTX) EN DOSIS ALTAS EN NIÑOS

J.M. Vagace, M. Baiget<sup>a</sup>, S. Casado, N. Alonso, J. Groiss, M.G. Domínguez, I. Fuentes, R. Elduayen, R. Rincón, M.I. Hurtado, M.E. Díaz, R. Vaca, L.M. Pedrosa y R. Bajo

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Universitario Infanta Cristina. Badajoz.

<sup>a</sup>Servicio de Genética. Hospital San Pablo. Barcelona.

**Introducción:** Los polimorfismos en el gen de la MTHFR (C677T y A1298C) se asocian a una actividad enzimática reducida y a mayor toxicidad con MTX a bajas dosis, pero no hay datos publicados sobre la tolerancia a dosis altas de MTX en estos pacientes. La Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica en su protocolo SHOP-05 ha incluido el estudio fármacogenético para todos los pacientes nuevos con LLA, adaptando empíricamente la dosis de MTX durante la consolidación a la presencia o no de estas mutaciones.

**Objetivo:** Evaluar la relación entre polimorfismos para la MTHFR y tolerancia a distintas pautas de MTX en nuestra población de niños con LLA o LL.

**Material y métodos:** Seis niños con LLA o LL tratados con protocolos SHOP fueron estudiados para los polimorfismos del gen MTHFR mediante la discriminación alélica con sondas TaqMan específicas para cada alelo (C677 y A1298). Todos recibieron tratamiento de consolidación con MTX a dosis de 3 ó 5 gr/m<sup>2</sup> según protocolo seguido de rescate con ácido fólico. En todos los casos se calculó vida media de MTX y se valoró toxicidad aguda y subaguda del tratamiento siguiendo la escala de la OMS.

### Resultados:

MTHFR	homocigotos 677	D. Heteroc 677/1298	Heterocigotos			
677/1298	T/T - A/A	C/T - C/A	C/TA/A	C/C-C/A		
sexo/edad	F/7	F/5	F/11	F/7	F/11	M/3
Diagnóstico	LLA/RE	LLA/RE	LL/AR	LLA/AR	LLA/AR	LLA/AR
Protocolo	SHOP05	SHOP99	EUROLB	SHOP05	SHOP99	SHOP05
MTX gr/m <sup>2</sup>	3	3	5	5* -- 3	3	5
nº de ciclos	3	3	4	3	4	3
vida media	1h 48'	1h 46'	1h 25'	1h 56'	2h	2h 5'
R. Adic <sup>a</sup>	NO	1	1	NO	NO	NO
RetrasoQT <sup>b</sup>	NO	3	NO	NO	8	NO
Toxicidad	leucop	hepatica	NO	*hepática	leucop	NO
Grado	3	3	--	4	3	--

LLA (Leucemia linfoblástica) LL (Linfoma linfoblástico) RE (Riesgo Standard) AR (Alto riesgo) a. ¿dosis adicional de fólico? b. total días \* Por toxicidad se bajó a 3 gr con buena tolerancia.

**Conclusión:** Hemos detectado dos casos de hepatotoxicidad por MTX en el grupo de homocigotos o dobles heterocigotos, no obstante en esta serie no podemos identificar un patrón de toxicidad relacionada con las mutaciones para la MTHFR. La dosis de 3 gr/m<sup>2</sup> ha sido bien tolerada por todos los pacientes con independencia de su genotipo.