

LA MUTACIÓN R132 EN EL GEN IDH1 SE ASOCIA A MAYOR INCIDENCIA DE RECAÍDA EN LMA CON CARIOTIPO NORMAL Y MUTACIÓN DE NPM1

C. Martínez-Laperche<sup>1</sup>, M. Kwon<sup>1</sup>, V. Noriega<sup>1</sup>, A. Herráiz<sup>1</sup>, M. González-Rivera<sup>2</sup>, G. Rodríguez-Macías<sup>1</sup>, J. Gayoso<sup>1</sup>, J.L. Díez-Martín<sup>1</sup>, I. Buño<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Hematología; <sup>2</sup>Línea Instrumental de Secuenciación. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

**Introducción:** La aparición de nuevos marcadores moleculares en leucemias mieloides agudas (LMA) está contribuyendo a una mejor estratificación del riesgo. La isocitrato deshidrogenasa (IDH) es una enzima que cataliza la descarboxilación oxidativa del isocitrato en  $\alpha$ -cetoglutarato en el ciclo de Krebs. La mutación en el R132 de la IDH1 se ha relacionado con menor supervivencia global (SG) y menor supervivencia libre de progresión (SLP) especialmente en las LMA cariotipo normal y NPM1 mutado.

**Objetivo:** Determinar la presencia en nuestro medio de mutaciones de IDH1 en LMA en pacientes jóvenes con cariotipo normal (CN), especialmente aquellos que son NPM1 positivos/FLT3 negativos, y su posible influencia en la historia natural de la enfermedad.

**Pacientes y métodos:** El estudio incluye 20 pacientes adultos diagnosticados de LMA de forma consecutiva entre 2007-2010. Las características clínicas de los pacientes, el estado mutacional de FLT3/NPM1, los tratamientos recibidos y la evolución de la enfermedad se muestran en la Tabla1. La mutación R132 del gen IDH1 se realizó sobre ADN de médula ósea del diagnóstico, mediante secuenciación directa un fragmento amplificado de 129 pb que incluía el codón 132 (Bals *et al.*, Acta Neuropathol 116, 2008).

**Resultados:** En concordancia con estudios previos la mutación R132 de la IDH1 se observó en un 20% (4/20) de las LMA CN (Tabla 1), incluyendo 3/9 (33%) pacientes FLT3 neg/NPM1 pos y 1/5 (20%) FLT3 pos/NPM1 pos. De los 9 pacientes clasificados en el grupo de bajo riesgo atendiendo al estado mutacional de FLT3/NPM1, recayeron 2/3 (67%) pacientes con mutación IDH1 y 1/6 (17%) pacientes sin mutación IDH1 (Tabla 1). Es interesante destacar que en este último paciente se identificó una mutación en el gen WT1 (ausente en los otros 19), que también ha sido descrita como de mal pronóstico.

Tabla 1			
	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Sexo / Edad (años)	M / 32	V / 66	M / 49
Diagnóstico inicial	LAM-M4 agosto 1997	AREB 2 noviembre 2005	AREB 1 julio 2009
Mielograma	60% blastos Dismegacariopoyesis	13% blastos Dismegacariopoyesis Hiperplasia eritroide	7% blastos Dismegacariopoyesis Hiperplasia eritroide
Citogenética m.o.	46, XX, inv 3 (q21q26) y -7	46, XY, 2p-, der(3) [12]/46-47, XY, 2p-, der (3), +mar[2]/46, XY[2]	46, XX, t(2;3), p(22-23;q26) [14] / 46, XX [4]
Biología molecular m.o.	No realizado	FLT3 negativo, resto no realizado	NPM, FLT3, MLL y core binding factors negativos.
Plaquetas al diagnóstico de LAM (x10 <sup>9</sup> /L)	219	98 (en tto AZA)	406
Quimioterapia	ICE Mitoxantrone + ARA-C FLAG	AZA x 18 ciclos (julio 2008 a diciembre 2009).	AZA ICE IDA-FLAG IDICE ARA-C
Respuesta a quimioterapia	No	No (transformación a LAM 01/10)	No (transformación a LAM 03/10)
Tiempo desde inicio SMD a LAM	-	4 años y 2 meses	10 meses
Supervivencia desde diagnóstico de LAM	7 meses	7 meses	10 meses
Poliuria-polidipsia	Si	Si	Si
Osmolaridad orina	66 mOsm/Kg	112 mOsm/Kg	135 mOsm/Kg
Test de restricción hídrica	Compatible con DIC	Compatible con DIC	Compatible con DIC
Respuesta a desmopresina	Si	Si	Si
RMN hipofisaria	Normal	Normal	Normal

**Conclusiones:** La mutación en R132 del gen IDH1 aparece de forma frecuente en aquellos pacientes jóvenes con LMA y CN, fundamentalmente los que presentan mutación de NPM1. Estos pacientes no deben ser considerados de bajo riesgo ya que presentan una mayor tasa de recaída, por lo que se beneficiarían de terapias más intensivas.