

NMP Y MECANISMOS PROTROMBÓTICOS: CORRELACIÓN DIRECTA CON LA CARGA ALÉLICA JAK2V617F

M. Coucelo, S. Santos, T. Sevivas, G. Caetano, M. Duarte, C. Menezes, C. Bento, M.L. Ribeiro
Departamento de Hematología. Centro Hospitalar de Coimbra

Las Neoplasias Mieloproliferativas (NMP), como la policitemia vera (PV) y la trombocitemia esencial (TE), se asocian a una mayor incidencia de episodios trombóticos y hemorrágicos. Los cambios cualitativos de las plaquetas y leucocitos, las interacciones celulares y la carga alélica JAK2V617F parecen tener un papel decisivo en la fisiopatología de estas complicaciones.

Objetivo: En un grupo de pacientes con NMP evaluar la activación de las plaquetas y leucocitos y correlacionar el estado de activación con historia de trombosis y hemorragia. Se estudiaron 28 PV con mutación JAK2V6127F, 45 TE (29 con mutación JAK2V617F), y un grupo control (GC) de 47 sujetos sanos. Diez pacientes con PV y 16 con TE tenían antecedentes de trombosis; 6 PV y 10 TE presentarán historia hemorrágica. Se analizó por citometría de flujo: expresión de P-selectina (CD62P) y granulofisina (CD63) en las plaquetas (basal y tras la estimulación con agonistas), la capacidad de captura y liberación de mepacrina de las plaquetas, los agregados de leucocitos-plaquetas (PLA) y la expresión CD11b en los leucocitos y el factor tisular (FT) en monocitos. La mutación JAK2V617F se cuantificó por RQ-PCR.

Resultados: La carga alélica fue mayor en las PV que en las TE (68% vs 31%, $p < 0.01$). Todos los pacientes tenían, en comparación con el GC: aumento basal de CD62P, CD63 y de respuesta al ácido araquidónico ($p < 0.01$); disminución de la respuesta al TRAP6 ($p < 0.01$); aumento de CD11b ($p < 0.01$) y FT en los monocitos ($p < 0.001$) y de los PLA ($p < 0.01$). En estos parámetros no se encontraron diferencias significativas entre los grupos TE con y sin mutación JAK2V617F. En 77% de las PV y 50% de las TE había indicadores de storage pool disease. En las PV y TE con mutación JAK2V617F encontramos una relación directa entre carga alélica, expresión de CD11b en los monocitos y agregados PLA; y una relación inversa entre la carga y la respuesta al TRAP6 (CD62P: $r = -0.4$, $p < 0.04$, CD63: $r = -0.5$, $p < 0.01$). En las PV se encontró una relación directa entre: carga alélica y FT ($r = 0.7$, $p < 0.001$), carga alélica y agregados plaquetas-neutrófilo ($r = 0.5$, $p < 0.01$), expresión de CD11b en monocitos y FT ($r = 0.6$, $p < 0.002$). En las TE se observó una correlación entre la trombosis ($n = 16$), mutación JAK2V617F ($p < 0.01$) y carga alélica $> 50\%$ ($p < 0.05$) y entre historia hemorrágica ($n = 10$) y valores de carga alélica más bajos ($p < 0.02$). No encontramos estas asociaciones en la PV. No se encontró correlación entre storage pool disease y hemorragia, ni en las TE ni en las PV.

Discusión: Estos resultados muestran una correlación directa entre la carga alélica JAK2V617F y mecanismos que favorecen la trombosis, en particular, la activación basal de las plaquetas, monocitos y neutrófilos, aumento de FT y de agregados PLA en circulación. La carga JAK2V617F parece tener mayor influencia en la activación de los monocitos que en los neutrófilos, lo que es evidente en las PV que presentan una mayor carga alélica y mayor expresión de CD11b y FT en los monocitos (vs TE). Las TE con carga alélica más baja tienen más manifestaciones hemorrágicas.