

ESTUDIO DE LA MUTACIÓN DEL GEN WT1 Y DE SU EXPRESIÓN AL DIAGNÓSTICO Y TRAS QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN Y CONSOLIDACIÓN EN PACIENTES CON LAM DE RIESGO CITOGENÉTICO INTERMEDIO. CORRELACIÓN CON CITOMETRÍA DE FLUJO MULTIPARAMÉTRICA

M. Kwon, C. Martínez-Laperche, A. Pérez Corral, J. Anguita, C. Pascual, P. Balsalobre, P. Font, G. Rodríguez, C. Encinas, A. Escudero, J. Gayoso, J.L. Díez Martín, I. Buño
Servicio de Hematología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción: El subgrupo de leucemias agudas mieloides (LAM) de riesgo citogenético intermedio incluyen aquellas con cariotipo normal y otras anomalías, y constituyen aproximadamente el 60% de todos los pacientes con LAM. Distintos marcadores moleculares al diagnóstico y la determinación de la enfermedad mínima residual (EMR) en fases tempranas del tratamiento quimioterápico son fundamentales para una mejor categorización del riesgo. El objetivo de este estudio es analizar por un lado el status mutacional del gen WT1 al diagnóstico y por otro su expresión, tanto al diagnóstico como tras inducción y consolidación en un grupo de pacientes con LAM de grupo citogenético intermedio, y correlacionar los resultados con los de EMR por citometría de flujo (CMF).

Pacientes y métodos: Se incluyeron 22 pacientes consecutivos diagnosticados de LAM de novo entre 2007 y 2010 en nuestro centro, con una mediana de edad de 44 años (18-62). Todos presentaban cariotipo normal, excepto un paciente que mostró trisomía 21 (riesgo citogenético intermedio). Se excluyeron pacientes MLL y FLT3 positivos, pero se incluyeron aquellos con mutación de NPM1 (9/21). La mutación de WT1 se ha analizado por secuenciación (exón 7 y 9). La cuantificación de la expresión de WT1 se realizó mediante PCR cuantitativa a tiempo real utilizando la línea celular K562 como calibrador y el gen GUS como gen de referencia (cuantificación relativa). El valor de corte de positividad fue definido en 0,55% en MO. La enfermedad residual fue estudiada por citometría de flujo multiparamétrica en 4 colores, en citómetro FC500 de Beckman Coulter y se informó como positiva por encima del 0.1%. En todos los pacientes analizados se encontraron subpoblaciones con inmunofenotipo aberrante asociado a la leucemia (LAIP), si bien en aproximadamente el 22%, estas subpoblaciones eran minoritarias al diagnóstico.

Resultados: De los 22 pacientes, 19 pudieron ser estudiados para la sobreexpresión de WT1 en MO al diagnóstico, de los cuales 14 (73%) lo tenían sobreexpresado (mediana 55%, rango 10-440%). La sobreexpresión de WT1 no se correlacionó con la edad, subtipo de la FAB, leucocitos al diagnóstico, ni status mutacional de NPM1. Los 14 pacientes alcanzaron RC tras el ciclo de inducción, 7 pacientes se sometieron a TPH alógeno en 1º RC, 3 a TPH autólogo en 1ºRC y el resto continuó con QT. El análisis de la sobreexpresión de WT1 tras quimioterapia en los 14 pacientes que lo sobreexpresaron al diagnóstico se muestra en la Tabla 1. Por otro lado, se analizó la mutación de WT1 en 15 casos, siendo positiva en 1 paciente (6%) (con mutación NPM1 positiva también). Este paciente fue tratado con QT (5 ciclos) obteniendo RC con EMR negativa desde la post-inducción, sin embargo presentó recaída a los 9 meses de finalizado el tratamiento.

Conclusiones: En nuestra serie, la frecuencia de la mutación WT1 en LAM de riesgo citogenético intermedio es similar a la publicada, y parece conferir mal pronóstico. WT1 está frecuentemente sobreexpresado al diagnóstico y su expresión muestra una elevada correlación con la EMR medida por CMF tras la quimioterapia. Por lo tanto, habría que considerar la sobreexpresión de WT1 como marcador (sobre todo en aquellos pacientes sin otros marcadores moleculares y aquellos sin LAIP) para valorar la calidad de la respuesta en etapas precoces del tratamiento y en la categorización del riesgo de estos pacientes para la toma de decisiones sobre el método de consolidación.

Tabla 1. WT1 tras quimioterapia en 14 pacientes con sobreexpresión al diagnóstico			
	EMR por CMF		WT1
	neg	10/14	10 = neg
Postinducción	pos	4/14	2 = nd 1 = neg 1 = pos
	neg	10/13*	4 = nd 4 = neg 2 = pos**
Posconsolidación	pos	3/13	2 = nd 1 = pos

n.d.: no disponible; *no se dispone en un paciente; ** un paciente presenta recaída precoz