

RELACIÓN ENTRE LOS POLIMORFISMOS DE LA MTHFR C677T Y A1298C Y TOXICIDAD POR METOTREXATO A ALTAS DOSIS EN PACIENTES CON LLA INFANTIL

K. Quiroz, C.E. López-Jorge, M.T. Gómez Casares, A. Molinés, M. García-Bello, P. Martín, S. Fumero, G. Santana, T. Ramírez, M.J. Díaz Vega, T. Molero

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

Fundamentos y objetivos: La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la leucemia más común en la población pediátrica. Los protocolos actuales de tratamiento quimioterápico incluyen dosis altas de metotrexato en la fase de consolidación. El metotrexato es un antagonista del ácido fólico que actúa por inhibición competitiva de la enzima dihidrofolato reductasa (MTHFR) que es una enzima clave en el metabolismo del folato, indispensable para la metilación de ácidos nucleicos. Los polimorfismos en el gen de la MTHFR (C677T y A1298C) provocan una reducción en la actividad enzimática y se ha postulado que pueden tener un papel importante en modular la toxicidad clínica y la eficacia del metotrexato. Al respecto existen diversos estudios que relacionan el polimorfismo C677T y el A1298C con toxicidad en la fase de mantenimiento. Nuestro objetivo fue evaluar la relación entre la toxicidad y la presencia de los polimorfismos C677T y A1298C en la población pediátrica en la fase de consolidación con altas dosis de metotrexato.

Pacientes y métodos: *Pacientes:* se estudiaron 22 pacientes pediátricos diagnosticados de LLA y Linfoma linfoblástico, tratados con protocolos de acuerdo al grupo de riesgo asignado, todos recibieron una consolidación con dosis altas de metotrexato de 3 a 5 mg/m². Se registró toxicidad mucosa, cutánea, renal, pulmonar y hepática de acuerdo con los WHO Common Toxicity Criteria v2.

Métodos: la detección de los polimorfismos C677T y A1298C del gen de la MTHFR se realizó mediante PCR a tiempo real utilizando la plataforma LightCycler, siguiendo las condiciones del fabricante (Roche) y con análisis posterior de curvas melting.

Resultados: Se detectaron polimorfismos en el 86% de los casos, el polimorfismo C677T se detectó en 68% y el A1298C en 47% de los pacientes. Mientras que en los 20 controles sanos la incidencia de polimorfismos fue del 65%. No se encontró ningún paciente doble homocigoto en la población de pacientes con LLA. Se detectó toxicidad grado 3/4 en 3 de los 22 pacientes (13%), dos de ellos eran homocigotos para el polimorfismo C677T y uno doble heterocigoto para C677T y A1298C; la toxicidad grado 1/2 se encontró en 9 pacientes (40%) detectándose 3 dobles heterocigotos, 3 heterocigotos para C677T, un homocigoto A1298C y 2 negativos para ambos polimorfismos. En todos los casos la toxicidad detectada fue de mucosas y hepática. La toxicidad grado 1/2 se observó tanto en pacientes con y sin polimorfismos C677T, A1298C.

Conclusiones:

1. La incidencia de los polimorfismos C677T y A1298C del MTHFR en la población pediátrica con LLA es similar a la encontrada en otros estudios y superior a la encontrada en la población control.
2. La toxicidad observada con los protocolos de tratamiento que incluyen altas dosis de metotrexato fue fundamentalmente mucosa y hepática.
3. Todos los pacientes con toxicidad grado 3/4 con altas dosis de metotrexato presentaban el polimorfismo C677T del MTHFR.
4. La toxicidad grado 1-2 del metotrexato a dosis altas no parece estar relacionada con la presencia de un determinado polimorfismo.
5. La mayor incidencia de los polimorfismos en la población pediátrica con LLA podría estar relacionada con la patogenicia de la enfermedad.