

## DEMOSTRACIÓN DEL ORIGEN CLONAL COMÚN DE LA DELECCIÓN 5Q Y JAK2V617F EN UN PACIENTE CON POLICITEMIA VERA

A. Angona<sup>1</sup>, L. Arenillas<sup>1,2,3</sup>, L. Martínez Avilés<sup>2,4</sup>, A. Álvarez Larrán<sup>5</sup>, J. González<sup>1,2,3</sup>, R. Longarón<sup>2,4</sup>, M. Mallo<sup>2,3,6</sup>, S. Saumell<sup>1,2,3</sup>, M. García<sup>2</sup>, A. Ferrer<sup>1,2,3</sup>, M.E. Pérez-Vila<sup>1,2,3</sup>, B. Espinet<sup>2,3,6</sup>, S. Serrano<sup>2</sup>, F. Solé<sup>2,3,6</sup>, C. Besses<sup>5</sup>, B. Bellosillo<sup>2,4</sup>, L. Florensa<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Citología Hematológica. <sup>2</sup>Servicio de Patología. <sup>3</sup>GRETNHE. <sup>4</sup>Laboratorio de Biología Molecular. <sup>5</sup>Servicio de Hematología Clínica. <sup>6</sup>Laboratorio de Citogenética Molecular. Hospital del Mar-Parc de Salut Mar. Barcelona

**Fundamento:** Las neoplasias mieloproliferativas Filadelfia negativas (NMP) y los síndromes mielodisplásicos (SMD) pueden presentar datos morfológicos, citogenéticos y moleculares similares por lo que probablemente compartan mecanismos patogénicos. La delección 5q [del(5q)] se detecta en un 10% de los SMD de novo, en un 5% de las leucemias mieloides agudas y, excepcionalmente, en las NMP. En un 6% de los SMD la del(5q) aparece como una alteración citogenética aislada y, ocasionalmente, se presenta en forma de un cuadro clínico característico, el síndrome 5q-. La mutación JAK2 V617F es una alteración característica de las NMP (aparece en un 90% de las policitemias vera (PV)) aunque también se puede presentar en una minoría de los SMD/NMP y entre el 6 y el 10% de los SMD con del(5q). Esta mutación provoca una activación constitutiva de la proteína JAK2 que explica el crecimiento endógeno de colonias eritroides (BFU-Ee) en la PV. El hallazgo de la del(5q) en pacientes con PV JAK2 V617F es una circunstancia excepcional, con muy pocos casos referidos. Recientemente, hemos diagnosticado en nuestro centro un paciente con PV en el que se demostró la presencia de del(5q) y JAK2 V617F. Los datos clínicos de este paciente se resumen en la **Tabla 1**. El objetivo de nuestro estudio fue investigar la relación clonal de ambas alteraciones genéticas y analizar la prevalencia de la coexistencia de estas alteraciones genéticas en las PV diagnosticadas en nuestro centro

**Método:** En el paciente con PV JAK2 V617F y del(5q) se realizó un cultivo de BFU-E de células CD34 de medula ósea en presencia y ausencia de EPO (crecimiento BFU-E endógeno). Se aislaron 7 colonias BFU-Ee y, de cada una de ellas, se realizó extracción de ADN para determinar JAK2 V617F mediante una PCR-alelo-específica cuantitativa y del(5q) mediante análisis de microsatélites para determinar la pérdida de heterocigosidad. Se revisaron los datos citogenéticos de las 70 PV diagnosticadas en nuestro centro.

Tabla 1				
Características clínicas				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Varón, 65 años</li> <li>• Eritrocitosis mantenida (10 años)</li> <li>• Antecedentes trombóticos (IAM) y vasculopatía periférica</li> <li>• Ausencia de esplenomegalia</li> </ul>				
Características analíticas al diagnóstico				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hb 183 g/L, leucocitos 8.25x10<sup>9</sup>/L, plaquetas 455x10<sup>9</sup>/L</li> <li>• Ferritina 15 ng/mL, EPO 6.48 mU/mL (5-25.2 mU/mL)</li> <li>• Mielograma:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• serie eritroide: 48%.</li> <li>• megacariocitos monolobulados: 36%</li> </ul> </li> <li>• Biopsia medula ósea: no fibrosis</li> <li>• Cariotipo: 46,XY,del(5)(q13q33)[2]/46,XY[18]. SNP arrays del(5)(q21.q33.3)</li> <li>• FISH: 27% de los núcleos con 5q31</li> <li>• JAK2 V617F heterocigota</li> <li>• Crecimiento endógeno de BFU-E en sangre periférica</li> </ul>				
del(5q) y JAK2 V617F en colonias eritroides BFU-E endógenas (BFU-Ee)				
	del(5q)	JAK2 V617F	JAK2 WT	Coexistencia
BFU-Ee (N=7)	4/7	7/7	0/7	si

**Resultados y conclusiones:** En las 7 colonias BFU-Ee se demostró la presencia de la mutación JAK2 V617F y en 4 de ellas coexistía con la del(5q), (Tabla 1). La presencia de JAK2 V617F en todas las colonias endógenas y su coexistencia con la del(5q) en algunas, sugiere que ambas alteraciones moleculares se han producido en la misma clona siendo la mutación JAK2 V617F un evento previo a la adquisición de la del(5q). En nuestra experiencia la del(5q) se detectó en 1/70 (1,4%) de las PV.

Agradecimientos: RD07/0020/2004 (RTICC, FEDER), PI07/1009, 2009 SGR541, PI10/01807.