

## Estudio molecular de la mutación JAK2V617F: ¿se indica correctamente?

Molecular study of the JAK2V617F mutation: Is it correctly indicated?

Lesbia Fernández Martínez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8359-3061>

Carmen Alina Díaz Alonso <https://orcid.org/0000-0001-6544-0662>

<sup>1</sup>Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [rchematologia@infomed.sld.cu](mailto:rchematologia@infomed.sld.cu)

Recibido: 29/01/2020

Aceptado: 16/11/2020

### **Al director:**

*Las neoplasias mieloproliferativas (NPM) constituyen un grupo fenotípicamente diverso de hemopatías malignas de origen clonal caracterizadas por una sobreproducción simple o multilineal de elementos eritroides, mieloides y megacariocíticos; así como de una marcada predisposición a la trombosis, sangramiento y transformación leucémica. Dentro de las NMP se establece una subcategoría que agrupa a la policitemia vera (PV), la trombocitemia esencial (TE) y la mielofibrosis primaria (MFP), conocidas como NMP clásicas BCR-ABL1 (o cromosoma Philadelphia) negativas.<sup>(1,2)</sup>*

*En la última actualización de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los criterios diagnósticos mayores definidos para las NMP clásicas BCR-ABL1 negativas incluyen a las mutaciones de los genes JAK2, MPL y CALR. Esto representa un reconocimiento de la influencia de las bases moleculares en la*

etiopatogenia de estas enfermedades. El empleo de estos biomarcadores está justificado para el diagnóstico de las NMP, ya que su presencia demuestra la naturaleza clonal de la enfermedad ante pacientes con sospecha clínica de la enfermedad.<sup>(3,4)</sup>

En Cuba, se realiza el estudio de la mutación JAK2V617F por PCR-AE (reacción en cadena de la polimerasa alelo específica) cualitativa, en el Instituto de Hematología e Inmunología, desde el año 2010.<sup>(5)</sup> La PCR-AE cualitativa para la detección de este biomarcador es una técnica ampliamente utilizada por su elevada sensibilidad (0,1 - 1 %), de fácil implementación en los laboratorios y costo relativamente bajo, aunque en general las técnicas de biología molecular resultan costosas. Su principal desventaja es que no permite estimar la carga alélica de la mutación por lo que en los últimos años ha sido desplazada por la qPCR (PCR cuantitativa) y otras aún más novedosas como la PCR digital.<sup>(6)</sup> La qPCR es mucho más sensible (0,1 - 0,01 %) y específica que su predecesora y posibilita determinar la carga alélica de la mutación V617F del JAK2.<sup>(7)</sup>

El laboratorio de biología molecular del Instituto de Hematología e Inmunología, es el centro de referencia en Cuba para el diagnóstico molecular de pacientes, procedentes de los servicios de hematología de todo el país. Desde 2010 hasta abril del 2019, más de 1300 pacientes han sido estudiados para la mutación JAK2V617F por PCR-AE cualitativa. El mayor número de casos corresponde a pacientes con diagnóstico de poliglobulias (910 casos - 34,1 % de positividad), seguido de trombocitosis (208 - 32,4 %) y neoplasias mieloproliferativas no clasificadas (127 - 33,07 %). También se recogen estudios para MFP (32 casos - 21,8 %) y de otras enfermedades hematológicas no relacionadas con las NMP clásicas BCR-ABL1 negativas entre las que se incluyen: síndromes mielodisplásicos, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica y linfoma no Hodgking, entre otras que suman 25 casos (un paciente positivo). Hay 11 pacientes sin diagnóstico inicial (uno de ellos positivo).

*Las alteraciones moleculares del gen JAK2 están presentes en casi todos los casos confirmados de PV (cerca 96 % en la mutación V617F y alrededor 4 % en las mutaciones del exón 12), según la mayoría de los autores. Asimismo, la mutación JAK2V617F se manifiesta en 60-65 % de los pacientes con TE y MFP. Con mucha menos frecuencia suelen encontrarse las mutaciones en el gen CALR y MPL en pacientes con TE y MFP (para mutaciones CALR: 20-25 % en la TE y 25-30 % en la MFP y para las mutaciones en MPL 4-5 % en la TE y MFP. (6,7,8,9)*

*Este panorama difiere de manera elocuente con las cifras de positividad encontradas, en este estudio en el país, donde apenas un tercio de los pacientes con estudios de poliglobulia y trombocitosis resultaron positivos a la mutación. Esto sugiere que en algunos casos no se aplican adecuadamente los criterios diagnósticos de la OMS para las NMP clásicas BCR-ABL1 negativas ante pacientes con cifras elevadas de hemoglobina o plaquetas, lo que coincide con otras investigaciones internacionales donde se ha visto el empleo inadecuado de los biomarcadores específicos para estas enfermedades. (10)*

*El uso innecesario de pruebas diagnósticas debe evitarse por el alto costo económico que conlleva para el país. En ocasiones el paciente también resulta afectado porque debe trasladarse desde zonas distantes para la realización del estudio. El empleo adecuado del método clínico conjuntamente con el uso de los complementarios necesarios para la correcta valoración diagnóstica del paciente debe ser una norma a seguir por los médicos de asistencia.*

## Referencias bibliográficas

1. Greer JP, Rodgers GM, Glader B, Arber DA, Means, Alan F. List et al, editores. Wintrobe's Clinical Hematology. 14<sup>ed</sup> Philadelphia:Wolters Kluwer; 2019.
2. Concepción Fernández Y. Síndrome mieloproliferativo crónico. En: Macías Abraham CM, Garrote Santana H, Forrellat Barrios M, Svarch E, Agramonte Llanes OM, Serrano Mirabal J, et al. Enfermedades hematológicas. Diagnóstico y tratamiento. La Habana:Editorial Ciencias Médicas;2019: p.99-126.

3. Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia*. 2008 Jan;22(1):14-22.
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405. Citado: PMID:27069254.
5. Amor Vigil AM, Díaz Alonso CA, Garrote Santana H, Suárez González Y, Fernández Delgado N, Avila Cabrera OM, et al. Introducción del estudio molecular de la mutación V617F del gen JAK2 en neoplasias mieloproliferativas clásicas BCR-ABL negativas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2013 [acceso 16/10/2019];29(4). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/86>
6. Lee E, Lee KJ, Park H, Chung JY, Lee M, Chang MH, et al. Clinical Implications of Quantitative JAK2 V617F Analysis using Droplet Digital PCR in Myeloproliferative Neoplasms. *Ann Lab Med*. 2018 Mar;38(2):147-54.
7. Perricone M, Palandri F, Ottaviani E, Angelini M, Bagli L, Bellesia E, et al. Assessment of the interlaboratory variability and robustness of JAK2V617F mutation assays: A study involving a consortium of 19 Italian laboratories. *Oncotarget*. 2017 May16;8(20):32608-17.
8. Jang MA, Choi CW. Recent insights regarding the molecular basis of myeloproliferative neoplasms. *Korean J Intern Med*. 2020;35(1):1-11.
9. Sieza Y, Di Camilo I, Mazziott L, Archuby ML, Riva ME, Orellano L. Distribución de mutaciones en JAK2, MPL y CALR en pacientes con sospecha de neoplasias mieloproliferativas crónicas Phi negativas provenientes de hospitales públicos de la provincia de Buenos Aires. *HEMATOLOGÍA*. 2018 May- Ago; 22(2): 151-6.
10. Tefferi A, Noe P, Hanson CA. Uses and abuses of JAK2 and MPL mutation tests in myeloproliferative neoplasms. *J Mol Diagn*. 2011 Sep;13(5):461-6.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses

### **Contribuciones de los autores**

*Lesbia Fernández Martínez*: concepción de la idea original, redacción del borrador, revisión crítica de su contenido intelectual y aprobación final de la versión que va a publicarse

*Carmen A. Díaz Alonso*: realizó aportaciones en la redacción del borrador y la revisión de su contenido intelectual.