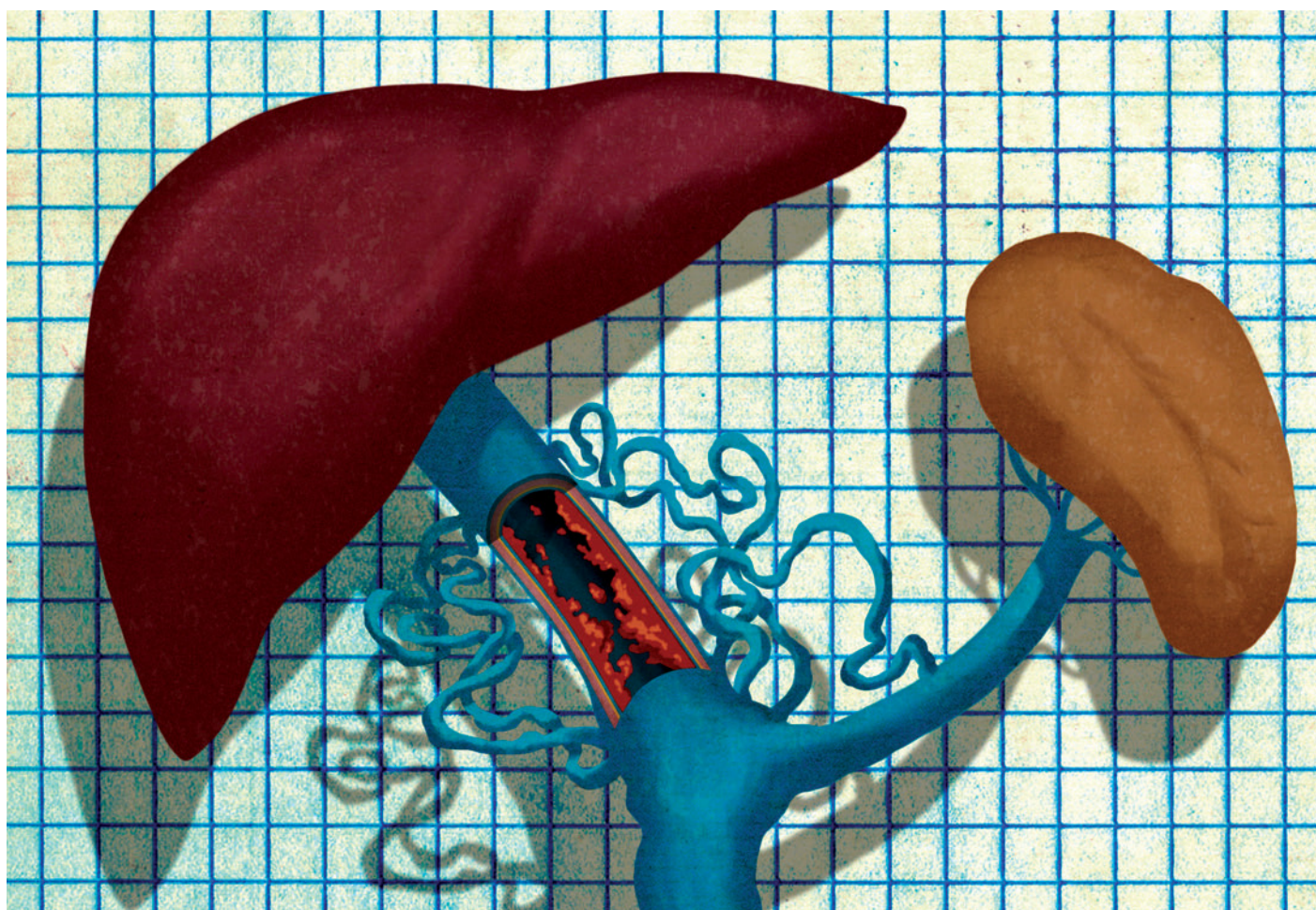


Utilidad del análisis de la mutación V617F del gen *JAK2* en el estudio de las trombosis viscerales

ALBERTO ÁLVAREZ LARRÁN

Servicio de Hematología. Hospital del Mar. Barcelona. España.
95967@imas.imim.es



Roger Ballabrera

Puntos clave

● La presencia de la mutación V617F del gen *JAK2* permite establecer el diagnóstico de síndrome mieloproliferativo crónico (SMPC).

● La reacción en cadena de la polimerasa aleoespecífica cuantitativa a partir de granulocitos es la técnica con mayor sensibilidad para determinar la presencia de la mutación.

● La mutación V617F del gen *JAK2* está presente en aproximadamente el 45% de los pacientes con síndrome de Budd-Chiari y el 34% de los pacientes con trombosis del eje esplenoportal.

● La incorporación del análisis de la mutación de *JAK2* aumenta en un 20% el diagnóstico de SMPC en pacientes con trombosis viscerales.

● La presencia de la mutación *JAK2* no afecta a la supervivencia de los pacientes con SMPC.

Los síndromes mieloproliferativos crónicos (SMPC) son la causa más frecuente de síndrome de Budd-Chiari (SBC) y están presentes en una proporción importante de pacientes con trombosis del eje esplenoportal (TP)¹⁻⁴. Sin embargo, debido a la expansión del volumen plasmático, el hiperesplenismo o la hemorragia por varices esofágicas, los datos clínicos característicos de los SMPC, como la eritrocitosis o la trombocitosis, suelen faltar en los pacientes con SBC y TP. Por ello, en este subgrupo de pacientes el diagnóstico del SMPC es a veces difícil y se basa fundamentalmente en los hallazgos de la biopsia de médula ósea y en la presencia de crecimiento endógeno de colonias eritroides^{2,5}. En el año 2005 se descubrió que la mutación V617F del gen *JAK2* estaba presente en más del 90% de los pacientes con policitemia vera (PV) y en torno al 50% de los pacientes con trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis primaria (MFP)⁶⁻¹⁰. Se considera que la presencia de la mutación V617F del gen *JAK2* es suficiente para establecer el diagnóstico de SMPC, si bien para el diagnóstico del tipo de SMPC se requieren pruebas adicionales¹¹.

JAK2 y SMPC

El descubrimiento de la mutación V617F del gen *JAK2*, publicado en 2005 por 5 grupos independientes de forma simultánea, ha supuesto un importante avance en los SMPC⁶⁻¹⁰. La proteína *JAK2* forma parte de la vía de transducción de señales JAK-STAT que utilizan los receptores de citocinas tipo I como el receptor de la eritropoyetina, el factor estimulante de colonias de granulocitos, factor estimulante de colonias granulocíticas y monocíticas o la trombopoyetina. En condiciones normales, al unirse el ligando al receptor, éste se dimeriza de forma que las 2 moléculas de *JAK2* unidas al dominio yuxtamembrana citoplasmático del receptor se aproximan y se activan mutuamente por fosforilación. Una vez activada la *JAK2*, ésta selecciona a las proteínas STAT que se fosforilan y dimerizan, entrando en el núcleo donde activarán la transcripción de genes implicados en la proliferación y la supervivencia. La mutación V617F afecta a un

Tabla 1. Principales trabajos en los que se estudia la prevalencia de la mutación V617F del gen *JAK2* en pacientes con síndrome de Budd-Chiari (SBC) y trombosis del eje esplenoportal (TP)

| Autor y referencia | Número de pacientes | Mutación V617F <i>JAK2</i> (%) |
|--------------------------------|---------------------|--------------------------------|
| Kiladjian et al ¹² | SBC: 104 TP: 137 | 45 34 |
| Patel et al ¹³ | SBC: 41 | 58,5 |
| Regina et al ¹⁴ | TP:42 | 18 |
| Primignani et al ¹⁵ | SBC: 20 TP: 73 | 40 35,6 |
| McMahon et al ¹⁶ | SBC o TP: 42 | 17 |

aminoácido situado en el dominio JH2 que tiene actividad pseudocinasa y cuya función es inhibir el dominio cinasa JH1, interaccionando con el bucle de activación. Como consecuencia de la mutación V617F no se produce la inhibición del dominio cinasa JH1, y resulta en una activación constitutiva de la proteína *JAK2* en ausencia de la unión del ligando al receptor hematopoyético. Se trata, por tanto, de una mutación que provoca una ganancia de función, es decir, una activación permanente de esta vía de transducción de señales.

La mutación V617F de *JAK2* es una mutación puntual que afecta al nucleótido 1849 y que provoca un cambio de una guanina por una timidina (G > T). Como consecuencia, se produce un cambio en la proteína final en la que el aminoácido 617 en lugar de ser una valina es una fenilalanina. La presencia de la mutación V617F puede detectarse en sangre total, granulocitos, plaquetas, en preparaciones de médula ósea e incluso en biopsias de médula ósea (siempre y cuando éstas no se hayan procesado con reactivos que contengan mercurio). Asimismo, también puede detectarse en progenitores hematopoyéticos obtenidos por cultivos celulares in vitro.

Se pueden aplicar diferentes técnicas para estudiar la presencia de la mutación. De entre las técnicas disponibles, una de las que tiene más sensibilidad es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) aleloespecífica cuantitativa. La prevalencia de la mutación V617F en la PV es superior al 90%, mientras que en la TE y en la MFP es del 50%. El descubrimiento de la mutación V617F del gen *JAK2* ha supuesto un cambio considerable en la práctica clínica, ya que permite establecer fácilmente el diagnóstico de un SMPC¹¹. Sin embargo para determinar el tipo de SMPC es necesario tener en cuenta los resultados del hemograma y de la biopsia de médula ósea¹¹.

Utilidad del análisis de la mutación V617F del gen *JAK2* en el estudio de las trombosis viscerales

Los SMPC son una de las principales causas del SBC y la TP. Así, Denninger et al¹ informaron que en el 50% de los pacientes con SBC y en el 30% de los casos con TP había una SMPC concomitante, en el que el diagnóstico del SMPC se basó en los datos del hemograma, la medición de la masa eritrocitaria por métodos isotópicos, la biopsia de médula ósea y el cultivo de colonias eritroides. Es importante destacar que en más del 50% de los casos de esta serie se trataba de una forma frustrada de SMPC, es decir, que el diagnóstico se sustentaba tan sólo en la existencia de crecimiento endógeno de colonias eritroides.

Tras el descubrimiento de la mutación V617F del gen *JAK2* han aparecido diversos trabajos en los que se estudia la prevalencia de esta mutación en los pacientes con SBC y TP (tabla 1)¹²⁻¹⁶. Llama la atención la variabilidad en los resultados obtenidos, en la que la frecuencia de la mutación oscila entre el 17 y el 58%, según las series. Esta variación puede deberse a la sensibilidad diferente de las técnicas empleadas para la detección de la mutación, el tipo de fuente de ácido desoxirribonucleico (ADN) o la selección de pacientes. Hay

que resaltar que todos ellos son estudios retrospectivos en los que el ADN se obtuvo de bancos de ADN o de laminillas de médula ósea. Se requieren por tanto estudios prospectivos en los que se determine la mutación por PCR cuantitativa a tiempo real a partir de ácido ribonucleico obtenido de granulocitos, ya que se sabe que estas condiciones son las que dan lugar a una sensibilidad mayor en la detección de la mutación¹⁷.

Kiladjian et al¹² estudiaron a un total de 241 pacientes, 104 afectados de SBC y 137 de TP. La mutación V617F del gen *JAK2* se detectó en el 45% de los pacientes con SBC y en el 34% de los pacientes con TP. La adición del estudio de la mutación de *JAK2* a la biopsia y al cultivo de colonias eritroides supuso un incremento del 20% en la detección de un SMPC en los pacientes con este tipo de trombosis. Patel et al¹³ obtuvieron resultados similares, ya que 12 de 24 pacientes con biopsia medular normal y 13 de 24 pacientes sin crecimiento endógeno de colonias eritroides presentaban la mutación de *JAK2*, lo que por tanto permitía establecer el diagnóstico de SMPC en estos casos. La presencia de la mutación se asoció de forma significativa con valores de hemoglobina, leucocitos y plaquetas más altos, así como mayor esplenomegalia y mayor masa eritrocitaria que los pacientes sin la mutación¹². Es importante destacar que en torno al 50% de los pacientes con TE o MFP carecen de la mutación de *JAK2*, por lo que sería erróneo interpretar que un resultado negativo en la determinación de la mutación permite descartar la presencia de un SMPC.

Hay poca información en cuanto a la supervivencia de los pacientes con trombosis viscerales en función de la presencia de la mutación. En 2 estudios no se observaron diferencias en la supervivencia global según el estado mutacional de *JAK2*^{12,13}. No obstante, en otro estudio que incluyó a 42 pacientes con SBC o TP sometidos a trasplante hepático, la mediana de supervivencia tras el trasplante fue de 17,5 meses en los pacientes con la mutación frente a 116,4 meses en los pacientes sin la mutación¹⁶.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Denninger MH, Chait Y, Casadevall N. Cause of portal or hepatic vein thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology*. 2000;31:587-91.
- Valla D, Casadevall N, Lacombe C. Primary myeloproliferative disorder and hepatic vein thrombosis: a prospective study of erythroid colony formation in 20 patients with Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med*. 1985;103:329-34.
- De Stefano V, Teofili L, Leone G, Michiels JJ. Spontaneous erythroid colony formation as the clue to an underlying myeloproliferative disorder in patients with Budd-Chiari syndrome or portal vein thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 1997;23:411-8.
- Primignani M, Martinelli I, Bucciarelli P. Risk factors for thrombophilia in extra-hepatic portal vein obstruction. *Hepatology*. 2005;41:603-8.
- Chait Y, Condat B, Cazals-Hatem D, Rufat P, Atmani S, Chaoui D, et al. Relevance of the criteria commonly used to diagnose myeloproliferative disorder in patients with splanchic vein thrombosis. *Br J Haematol*. 2005;129:553-60.
- Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase *JAK2* in human myeloproliferative disorders. *Lancet*. 2005;365:1054-61.

- Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJP, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase *JAK2* in polycythemia vera, essential thrombocythemia and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell*. 2005;7:387-97.
- James C, Ugo V, Le Couédic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al. A unique clonal *JAK2* mutation leading to constitutive signaling causes polycythemia vera. *Nature*. 2005;434:1144-8.
- Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, et al. A gain-of-function mutation of *JAK2* in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2005;352:1779-90.
- Zhao R, Xing S, Li Z, Fu X, Li Q, Krantz SB, et al. Identification of an acquired *JAK2* mutation in polycythemia vera. *J Biol Chem*. 2005;280:22788-92.
- Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA, et al. Proposals and rationale for the revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: Recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood*. 2007;110:1092-7.
- Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek F, Chevret S, Cazals-Hatem D, Plessier A. Role of *JAK2* mutation detection in Budd-Chiari Syndrome and portal vein thrombosis associated to MPD. *Blood*. 2006;108:377. (ASH annual meeting abstracts)
- Patel RK, Lea NC, Heneghan MA, Westwood NB, Milojkovic D, Thanigai-kumar M, et al. Prevalence of the activating *JAK2* tyrosine kinase mutation V617F in the Budd-Chiari Syndrome. *Gastroenterology*. 2006;130:2031-8.
- Regina S, Herauld O, D'Alteroche L, Binet C, Gruel Y. *JAK2* V617F is specifically associated with splanchic vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2007;5:859-61.
- Primignani M, Barosi G, Bergamaschi G, Gianelli U, Fabris F, Reati R, et al. Role of the *JAK2* mutation in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders in splanchic vein thrombosis. *Hepatology*. 2006;44:1528-34.
- McMahon C, Abu-Elmagd K, Bontempo FA, Kant JA, Swedlow SH. *JAK2* V617F mutation in patients with catastrophic intra-abdominal thromboses. *Am J Clin Pathol*. 2007;127:736-43.
- Levine RL, Belisle C, Wadleigh M, Zahrieh D, Lee S, Chagnon P, et al. X-inactivation-based clonality analysis and quantitative *JAK2*V617F assessment reveal a strong association between clonality and *JAK2*V617F in PV but not ET/MMM, and identifies a subset of *JAK2*V617F-negative ET and MMM patients with clonal hematopoiesis. *Blood*. 2006;107:4139-41.

Bibliografía recomendada

James C, Ugo V, Le Couédic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al. A unique clonal *JAK2* mutation leading to constitutive signaling causes polycythemia vera. *Nature*. 2005;434:1144-8.

Uno de los 5 trabajos que describieron la mutación V617F del gen JAK2 en los síndromes mieloproliferativos crónicos. El papel etiopatogénico de la mutación se demuestra en un modelo murino en el que ratones trasplantados con progenitores hematopoyéticos portadores de la mutación desarrollaron un cuadro clínico similar a la policitemia vera.

Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek F, Chevret S, Cazals-Hatem D, Plessier A. Role of *JAK2* mutation detection in Budd-Chiari Syndrome and portal vein thrombosis associated to MPD. *Blood*. 2006;108:377. (ASH annual meeting abstracts)

Estudio retrospectivo multicéntrico realizado en 241 pacientes con síndrome de Budd-Chiari o trombosis del eje esplenoportal en los que se investiga la presencia de la mutación de JAK2. El análisis de JAK2 aumentó en un 20% el diagnóstico de síndrome mieloproliferativo crónico.

Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA, et al. Proposals and rationale for the revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: Recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007;110:1092-7.

Propuesta de nuevos criterios diagnósticos para la policitemia vera, la trombocitemia esencial y la mielofibrosis primaria en la que se incorpora la mutación de JAK2. Los pacientes con trombosis viscerales que presentan la mutación de JAK2 y no cumplen los criterios específicos de una de las entidades se categorizan como síndrome mieloproliferativo crónico inclasificable.