

Neoplasias mieloproliferativas BCR-ABL1 negativas: casuística regional

BCR-ABL1 negative myeloproliferative neoplasms: regional distribution of cases

Bender A.¹, Zanella L.¹⁻², Lang C.¹⁻², Iommi P.¹⁻², Pombo P.¹⁻³,
Torreguitart F.¹, Garbiero S.²⁻³, Gómez O.²⁻⁴, Presman M.², Brandt M.²⁻³⁻⁵,
Peretz F.²⁻⁶, Taborda G.², Beccacece M.²⁻⁷, Fernández V.²⁻³, Moro D.²,
Aggio M.²⁻⁵, Nuñez Y.²⁻⁸, Nenkes M.²⁻⁹, Silenzi N.²⁻¹⁰, Di Paolo H.²⁻³⁻¹¹,
Díaz G.²⁻¹², Vázquez M.¹², Boughen S.²⁻¹³, Furque M.²⁻¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶, Pasquali J.²⁻¹⁵,
Castello MC.²⁻¹⁶, Maradei J.²⁻¹⁷, Casale F.¹⁸, García A.¹⁹, Perozzi A.²⁻¹⁹,
Aletti G.², Alzueta A.², Di Chiara R.², Martín N.²⁻²⁰, Martín P.²⁰,
Espina B.²⁻²⁰, Halac A.²⁻²⁰, Venchi R.²⁻²¹, Bonacorso S.², Herrera JC.²²,
Martín N.²⁻²³, Sandoval M.²⁴, Agriello E.¹⁻²⁻³⁻²⁴

¹LEB Laboratorio de Especialidades Bioquímicas, Bahía Blanca, Pcia. de Bs As, Argentina

²Grupo Hematológico del Sur (GHS)

³Hospital Interzonal General Dr. J. Penna, Bahía Blanca, Pcia. de Bs As, Argentina

⁴CEM Centro de Especialidades Médicas, Trelew, Pcia. de Chubut, Argentina

⁵Instituto Lavalle, Bahía Blanca, Pcia. de Bs As, Argentina

⁶Clínica Dr. Roberto Raña, Pcia. de Neuquén, Argentina

⁷Hospital Privado Dr. Raul Matera, Bahía Blanca, Pcia. de Bs As, Argentina

⁸Clínica Chacabuco, Tandil, Pcia. de Bs As, Argentina

⁹Hospital Municipal Ramón Santamarina, Tandil, Pcia. de Bs As, Argentina

¹⁰Hospital Naval de Puerto Belgrano, Punta Alta, Pcia. Bs As, Argentina

¹¹Hospital de la Asociación Médica Dr. F. Glasman, Bahía Blanca, Pcia. de Bs As, Argentina

¹²Hospital Provincial Dr. Castro Rendon, Neuquén, Pcia. de Neuquén, Argentina

¹³Hospital Municipal de Agudos Dr. Leónidas Lucero, Bahía Blanca, Pcia. de Bs As, Argentina

¹⁴Sanatorio San Carlos de Bariloche, Bariloche, Pcia. de Río Negro, Argentina

¹⁵Hospital Municipal Zonal Dr. Ramón Carrillo, Bariloche, Pcia. de Río Negro, Argentina

¹⁶Hospital Privado Regional, Bariloche, Pcia. de Río Negro, Argentina

¹⁷Hospital Municipal Dr. Emilio Ferreyra, Necochea, Pcia. de Bs As, Argentina

¹⁸Hospital Gobernador Centeno, Gral Pico, Pcia. de La Pampa, Argentina

¹⁹Hospital Interzonal de Agudos Dr. Oscar Alende, Mar del Plata, Pcia. de Bs As, Argentina

²⁰Hospital Dr. Lucio Molas, Santa Rosa, Pcia. de La Pampa, Argentina

²¹Sanatorio Juan XXIII, Gral Roca, Pcia. de Río Negro, Argentina

²²Centro Médico Diagnos, Comodoro Rivadavia, Pcia. de Chubut, Argentina

²³Clínica y Maternidad Colón. Mar del Plata, Pcia. de Bs As, Argentina

²⁴Cátedra de Hematología Clínica, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia,
Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Pcia. de Bs As, Argentina

arb.bender@gmail.com

TRABAJO PRESENTADO EN SESIÓN ORAL CON MENCIÓN ESPECIAL EN EL MARCO DEL
XXIII CONGRESO ARGENTINO DE HEMATOLOGÍA

Fecha recepción: 12/07/2018

Fecha aprobación: 30/11/2018



ARTÍCULO
ORIGINAL

HEMATOLOGÍA

Volumen 22 n° 3: 237-243

Septiembre - Diciembre 2018

Palabras claves: neoplasias mieloproliferativas crónicas,
JAK2V617F,
CALR,
MPL.

Keywords: myeloproliferative neoplasms,
JAK2V617F,
CALR,
MPL.

Resumen

Las neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas BCR-ABL negativas (NMPCC) constituyen un grupo heterogéneo de patologías que incluyen: policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis primaria (MFP) y se caracterizan por mieloproliferación clonal derivada de la célula madre hematopoyética y por presentar mutaciones *drivers* mutuamente excluyentes en: JAK2 (*Janus kinase 2*), CALR (calreticulina) y MPL (oncogén del virus de la leucemia mieloproliferativa). La finalidad del trabajo fue determinar en nuestra población la frecuencia mutacional de JAK2 (V617F y del exón 12), CALR y MPL en pacientes con sospecha de neoplasias mieloproliferativas (NMP) y evaluar en cada caso las características hematológicas de la presentación. De 604 pacientes evaluados (años 2007-2017), provenientes de distintos centros hematológicos públicos y privados de la región sur de nuestro país (límite norte paralelo 36), 158 fueron diagnosticados con PV, 191 con TE y 51 con MFP según criterios de la Organización Mundial de la Salud 2008/2016. Las frecuencias mutacionales halladas en PV fueron: 96.8% JAK2V617F y 3.2% negativo, incluso para el exón 12; en TE: 66% JAK2V617F, 12.6% CALR mutado, 2.6% MPL mutado y 18.8% triple negativo (TN); en MFP: 68.6% JAK2V617F, 9.8% CALR mutado, 3.9% MPL mutado y 17.7% TN. En pacientes con TE, las mutaciones en CALR (vs JAK2) se asociaron a pacientes jóvenes, menores niveles de hemoglobina y recuento leucocitario y mayor recuento plaquetario; mientras que en MFP, a un menor recuento leucocitario.

Dado que el estado mutacional se asocia a las características clínicas y tiene fuertes implicancias pronósticas, especialmente en MFP, se resalta la importancia de la caracterización molecular completa de cada entidad al momento del diagnóstico.

Abstract

BCR-ABL negative myeloproliferative neoplasms (MPN) are a heterogeneous group of diseases that include: polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET) and primary myelofibrosis (PMF); these disorders are characterized by stem cell-derived clonal myeloproliferation with mutually exclusive JAK2 (*Janus Kinase 2*), CALR (*Calreticulin*), and MPL (*Myeloproliferative leukemia virus oncogene*) “drivers” mutations. The aims of the

present study were to determine the JAK2 (V617F and exon 12), CALR and MPL mutational frequency in suspected MNP Argentinian patients; and to evaluate the haematological features at diagnosis.

Out of the 604 patients from different health care centers located in the southern region, evaluated during the last 10 years (2007 to 2017), 158 were diagnosed with PV, 191 with ET and 51 with PMF according to 2008/2016 WHO criteria. In PV, 96.8% carried JAK2V617F mutation and the remaining percentage (3.2%) was also negative for JAK2 exon 12 mutations. In ET, the mutational frequencies were JAK2V617F: 66%, CALR: 12.6%, MPL: 2.6% MPL and TN: 18.8%. In PMF, mutational frequencies were JAK2V617F: 68.6%, CALR: 9.8%, MPL: 3.9% MPL and TN: 17.7%. In ET, CALR mutations were associated with younger patients, lower hemoglobin levels, lower leucocyte counts and higher platelet counts compared to mutated JAK2, whereas in PMF patients CALR was associated with a lower leucocyte count compared to JAK-2 mutated. It is highlighted the importance of a complete molecular characterization of the entity taking into account that the mutational status correlates with the patient clinical features and prognosis.

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en su reciente actualización del 2016 reconoce a las neoplasias mieloproliferativas (NMP) como un grupo de varias neoplasias mieloides. Dentro de este grupo las NMPCC son una subcategoría que incluye a la policitemia vera (PV), la trombocitemia esencial (TE) y la mielofibrosis primaria (MFP), así como otras entidades clínico-patológicas menos frecuentes⁽¹⁻³⁾.

Las NMPCC constituyen un grupo heterogéneo de patologías caracterizadas por mieloproliferación clonal derivada de la célula madre hematopoyética y por presentar mutaciones *drivers* mutuamente excluyentes en: JAK2 (*Janus kinase 2*), CALR (calreticulina) y MPL (oncogén del virus de la leucemia mieloproliferativa)⁽⁴⁾.

Las mutaciones en el gen JAK2 (9p24) fueron las primeras en describirse asociadas a las NMP y resultan en la activación constitutiva de la proteína quinasa JAK2 y las vías de señalización en las que participa.

Casi todos los pacientes con PV portan mutación en el gen JAK2, aproximadamente el 96% en el exón

14 (V617F) y un 4% en el exón 12. La mutación JAK2V617F también se registra en TE y MFP, incluida la preMFP, con frecuencias mutacionales del 55% y 65%, respectivamente. Las mutaciones en el exón 12 de JAK2 son raras en TE o MFP⁽⁴⁻⁶⁾.

Las mutaciones en MPL (1p34) ocurren aproximadamente en el 4% de los pacientes con TE, en el 8% de los pacientes con MFP y rara vez en PV. Si bien las mutaciones registradas se agrupan en el exón 10, las más frecuentes son MPLW515L/K. La mutación MPLS505N se ha descrito tanto en línea germinal (trombocitemia hereditaria) como mutación somática (TE). Las mutaciones JAK2V617F y MPL también ocurren con poca frecuencia en otras neoplasias mieloides⁽¹⁻⁵⁾.

El descubrimiento en el año 2013 de mutaciones en el gen CALR (19p13.2) ha representado un gran avance en el diagnóstico molecular de las NMP. En la literatura actual se describen mutaciones en CALR en el 15-32% de pacientes con TE y en el 25-35% de aquéllos con MFP, y raramente se encuentran en PV^(4,7,8).

La proteína codificada por dicho gen es una chaperona de unión multifuncional al Ca²⁺, localizada principalmente en el retículo endoplásmico. Si bien se han descrito más de 50 mutaciones diferentes en el exón 9 del gen CALR, las más frecuentes son la tipo 1 (c.1092_1143del) y la tipo 2 (c.1154_1155insTTGTC). La mutación de tipo 1 se asocia predominantemente con MFP, y la de tipo 2 con TE^(3,4,7,8).

Cierto porcentaje de los pacientes con TE (10%) y MFP (20 %) no presentan ninguna de las mutaciones mencionadas, denominándolos triples negativos (TN). La clonalidad en estos pacientes podría demostrarse a través de la presencia de alteraciones citogenéticas o por la identificación de una variedad de mutaciones acompañantes o complementarias en los genes *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/2*, *SRSF2*, y *SF3B1*⁽³⁾.

Según la OMS, la presencia de las mutaciones *drivers* se incluyen como criterio mayor para el diagnóstico de las NMP⁽¹⁾. Además, se ha documentado correlación entre el tipo de mutación y las características clínicas al diagnóstico y en el pronóstico de la enfermedad^(3,5).

Objetivo

El objetivo de este trabajo fue determinar en la población de estudio la frecuencia mutacional de JAK-

2V617F/exón 12, CALR y MPL en los pacientes con sospecha clínica de NMP. Así como también evaluar las características hematológicas de la presentación, relacionando con la edad y sexo de los pacientes.

Materiales y métodos

Se evaluaron retrospectivamente 604 pacientes con sospecha de NMP, entre enero de 2007 a mayo de 2017, provenientes de 21 centros hematológicos públicos y privados de nuestro país. Dichos centros se encuentran ubicados en las diferentes provincias que integran la región patagónica y en diversas ciudades de las provincias de La Pampa y de Buenos Aires. Una vez descartados los procesos reactivos y/o la presencia de la t(9;22)(q34;q11.2)/BCR-ABL1 por CTG/FISH, la cohorte de estudio incluyó a 400 pacientes que fueron diagnosticados con PV, TE o MFP, en base a los criterios de la OMS 2008 y 2016. La recolección de los datos demográficos y del hemograma al diagnóstico se llevó a cabo mediante el llenado de formularios, confeccionados para tal fin, por parte de los médicos hematólogos luego de una minuciosa revisión de las historias clínicas.

Los estudios anatomopatológicos de médula ósea fueron realizados en el 30% de las PV, 40% de las TE y 80% en aquéllos con diagnóstico de MFP. Los mismos fueron llevados a cabo en los diferentes centros especializados.

De cada paciente se extrajo ADN a partir de muestras de sangre periférica o médula ósea.

En primera instancia se estudió la presencia de la mutación puntual JAK2V617F mediante PCR en tiempo real con sonda TaqMan, ensayo de genotipificación de polimorfismo de nucleótido único y determinación de carga alélica (CA)⁽⁹⁾. En los pacientes con sospecha de PV que resultaron negativos para la mutación V617F del gen JAK2 se realizó la secuenciación del exón 12. En los pacientes con sospecha de TE o MFP que no presentaron la mutación JAK2V617F se evaluó en primer lugar mutaciones en CALR y luego en MPL mediante la secuenciación del exón 10. Las mutaciones en CALR se evaluaron por GeneScan⁽⁷⁾.

Para el estudio estadístico se usó el programa de análisis SPSS 23. Se usó el test de Kruskal-Wallis o Mann-Whitney para el análisis de diferencias en la distribución de variables continuas entre categorías. Se aplicó el test Chi cuadrado para el análisis de proporciones y la correlación de Pearson para

asociación de variables. En todos los casos las diferencias de $p < 0.05$ se consideraron significativas.

Resultados

De los 604 pacientes con sospecha de NMP estudiados, en 400 se confirmó el diagnóstico, presentando la siguiente distribución: 158 PV, 191 TE y 51 MFP.

En los 204 restantes se constató otro proceso clonal o bien reactivo.

De los pacientes con diagnóstico de NMP, el 78.5% (314/400) portó la mutación puntual JAK2V617F, el 7.2% (29/400) mutaciones en CALR, 1.8% (7/400) mutaciones en MPL, mientras que el 12.5% (50/400) fueron no mutados. (**Tabla 1**)

Tabla 1. Frecuencia de mutaciones líderes en NMP BCR-ABL1 negativas

Tipo de mutación	Policitemia vera (n=158)	Trombocitemia esencial (n=191)	Mielofibrosis primaria (n=51)	n TOTAL
	n (%)	n (%)	n (%)	
JAK2V617F	153 (96.8%)	126 (66.0%)	35 (68.6%)	314 (78.5%)
CALR	-	24 (12.6%)	5 (9.8%)	29 (7.2%)
MPL	-	5 (2.6%)	2 (3.9%)	7 (1.8%)
JAK2 neg (exón 12 y 14)	5 (3.2%)	-	-	5 (1.2%)
Triples negativas (TN)	-	36 (18.8%)	9 (17.7%)	45 (11.2%)

De los casos de PV el 96.8% (153/158) presentó la mutación JAK2V617F y el 3.2% (5/158) restante fue negativo tanto para la mutación puntual en el exón 14 como para otras mutaciones en el exón 12 de JAK2.

En TE, el 66% (126/191) presentó la mutación JAK2V617F, 12.6% (24/191) mutaciones en CALR, el

2.6% (5/191) en MPL y el 18.8% restante (36/191) fue TN para estas mutaciones.

En los casos de MFP, el 68.6% (35/51) presentó la mutación JAK2V617F, el 9.8% (5/51) mutaciones en CALR, el 3.9% (2/51) registró mutaciones en MPL, mientras que el 17.7% (9/51) resultó TN (**Figura 1**).

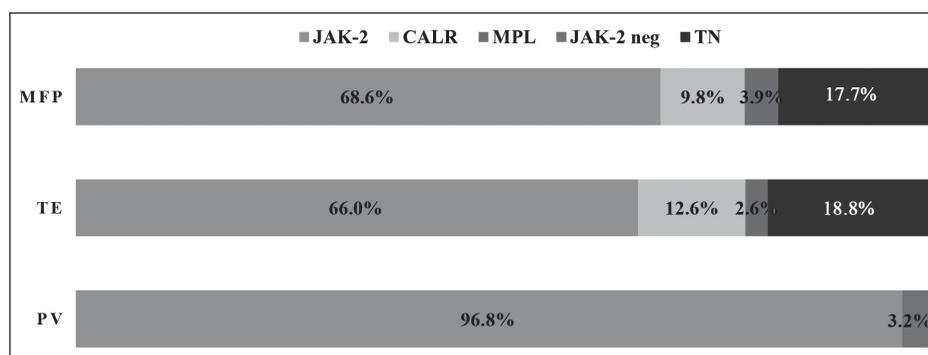


Figura 1. Frecuencia de mutaciones "drivers" en NMP BCR-ABL1 negativas

De los 29 pacientes con mutaciones en CALR, 24 correspondieron a TE y 5 a MFP. Dentro del primer grupo, el 50.0% (12/24) correspondieron a mutaciones tipo 1, 45.8% (11/24) a mutaciones tipo 2, mientras que el 4.2% restante (1 paciente) presentó una delección de 46 pb. En el grupo de MFP, el 60% (3/5) fueron mutaciones tipo 1, el 20% (1/5) mutaciones tipo 2, y el 20% restante (1 paciente) presentó una delección de 8 pb (**Tabla 2**).

Todas las mutaciones en MPL halladas correspondieron a sustituciones en el codón 515; en TE el

60% (3/5) presentó la mutación W515L y el 40% (2/5) W515K. Los dos pacientes con MFP presentaron mutación W515L (**Tabla 3**).

Las principales características hematológicas al diagnóstico de los pacientes con TE y MFP se describen en las **Tablas 4 y 5** respectivamente. En los casos con TE, la presencia de mutaciones en CALR se asoció a pacientes jóvenes, menores niveles de hemoglobina, menores recuentos de leucocitos y mayores recuentos plaquetarios en comparación a los pacientes JAK2 mutados, con diferencias esta-

dísticamente significativas. Los pacientes TN fueron con recuentos menores de leucocitos en comparación con los pacientes JAK2 mutados. predominantemente de género femenino, jóvenes y

Tabla 2. Distribución de mutaciones en CALR

		Trombocitemia esencial (n=24)	Mielofibrosis primaria (n=5)	n TOTAL
		n (%)	n (%)	
Tipo de mutación	Mutación tipo 1 (Delección de 52 pb)	12 (50.0%)	3 (60.0%)	15 (51.7%)
	Mutación tipo 2 (Inserción de 5 pb)	11 (45.8%)	1 (20%)	12 (41.4%)
	Otras	1 (4.2%)	1 (20%)	2 (6.9%)

Tabla 3. Distribución de mutaciones en MPL

		Trombocitemia esencial (n=5)	Mielofibrosis primaria (n=2)	n TOTAL
		n (%)	n (%)	
Tipo de mutación	MPL W515L	3 (60,0%)	2 (100%)	5 (71,4%)
	MPL W515K	2 (40.0%)	-	2 (28.6%)

Tabla 4. Características de presentación según el estado mutacional en pacientes con TE

Trombocitemia esencial					p		
	JAK-2 (n=126)	CALR (n=24)	MPL (n=5)	TN (n=36)	JAK-2 vs CALR	CALR vs TN	JAK-2 vs TN
Edad, mediana (rango)	68 (29-88)	51 (6-63)	57 (36-85)	58 (10-75)	<0,001	0,557	0,002
Femenino, %	55,2	59,1	40,0	83,3	0,906	0,040	0,004
Hemoglobina g/dL, mediana (rango)	14,6 (4,4-22,0)	13,5 (7,8-18,4)	12,8 (11,8-14,0)	12,8 (9,2-15,6)	0,035	0,188	0,058
Leucocitos x 10 ³ /mm ³ , mediana (rango)	10,7 (2,0-41,0)	9,6 (4,3-15,2)	8,1 (4,8-11,0)	8,5 (4,2-24,0)	0,030	0,348	0,037
Plaquetas x 10 ³ /mm ³ , mediana (rango)	770 (310-2890)	1003 (560-2072)	817 (730-887)	974 (513-1700)	0,023	0,940	0,060

Tabla 5. Características de presentación según el estado mutacional en pacientes con MFP

Mielofibrosis primaria				p		
	JAK-2 (n=36)	CALR (n=5)	TN (n=9)	JAK-2 vs CALR	CALR vs TN	JAK-2 vs TN
Edad, mediana (rango)	71 (38-89)	60 (63-86)	67 (39-85)	0,788	0,675	0,499
Femenino, %	27,8	50	22,2	0,160	0,121	0,391
Hemoglobina g/dL, mediana (rango)	12,0 (7,3-16,0)	10,1 (8,3-12,1)	11,4 (5,5-16,0)	0,182	0,759	0,284
Leucocitos x 10 ³ /mm ³ , mediana (rango)	16,5 (3,2-100,0)	4,9 (3,8-12,1)	10,2 (3,6-52,9)	0,013	0,095	0,650
Plaquetas x 10 ³ /mm ³ , mediana (rango)	294 (48-1198)	375 (85-615)	384 (14-848)	0,873	0,904	0,950

En los pacientes con MFP y mutaciones en CALR se observó un menor recuento de leucocitos en comparación a los pacientes JAK2 mutados.

La CA de JAK2V617F observada en los pacientes con TE fue significativamente menor que la hallada en PV (35±15 vs 50±11, TE vs PV, $p<0.01$) y MFP (35±15 vs 45±10, TE vs MFP, $p=0.02$). En el grupo de pacientes con PV, valores altos de CA (>50%) se correlacionaron con valores altos de hemoglobina ($p=0,05$) y hematocrito ($p=0,04$).

Discusión

Este estudio muestra las características hematológicas de presentación y frecuencia de las mutaciones *drivers* en pacientes provenientes de las provincias de Buenos Aires, La Pampa y las que conforman la región patagónica de nuestro país, con diagnóstico de NMPCC a lo largo de 10 años de trabajo. La mutación puntual en JAK2V617F fue la más prevalente en las tres entidades. Para el caso de TE y MFP, CALR se halló en segundo lugar en orden de frecuencia y, por último, mutaciones en MPL. No se hallaron mutaciones en el exón 12 de JAK-2 en los pacientes con PV JAK2V617F negativo estudiados. Las frecuencias de mutaciones en JAK-2 y MPL de la cohorte de pacientes fueron comparables a las referidas en la literatura^(7,8,10,11).

La incorporación en la práctica clínica de la búsqueda de mutaciones en CALR ha sido de gran importancia al establecer un diagnóstico molecular en un alto porcentaje de pacientes con TE (67%) y MFP (88%) sin mutaciones en JAK2 y MPL^(7,8). Sin embargo, tales porcentajes fueron notoriamente inferiores en la población de estudio, probablemente subvalorados debido a que se trató de un estudio retrospectivo iniciado en el año 2007, mucho antes que se comenzaran a estudiar las mutaciones en el gen CALR⁽⁸⁾.

Las mutaciones en CALR halladas fueron en su mayoría las de tipo 1 y 2. Si bien las mutaciones de tipo 2 estarían asociadas principalmente a TE y las de tipo 1 a MFP, en la cohorte analizada de pacientes con TE no se puede afirmar diferencia entre ambos tipos. En cambio, en MFP la más frecuente fue la de tipo 1. Una posible explicación podría ser diferencias en los criterios diagnóstico y origen étnico^(7,8), no obstante dicha afirmación deberá ser confirmada en posteriores análisis en series con mayor número de pacientes.

Todas las mutaciones halladas en MPL correspondieron a sustituciones del codón 515, siendo la más frecuente la W515L, tanto en TE como en MFP.

La relación observada entre las características hematológicas al diagnóstico y el estado mutacional en el grupo de pacientes con TE coincide con lo descrito en la literatura internacional^(14,15). Los pacientes con TE portadores de mutaciones en CALR se asociaron a sujetos más jóvenes, menores niveles de hemoglobina, menores recuentos de leucocitos y mayores recuentos de plaquetas respecto a los pacientes con mutaciones en JAK-2. Dicho fenotipo sería superponible al hallado en los pacientes con mutaciones en MPL, si bien no fue posible en la cohorte de estudio demostrar diferencia estadísticamente significativa. Al igual que en otros trabajos previos en nuestro país, no se encontró prevalencia del género masculino en el grupo de pacientes CALR mutados⁽¹¹⁾.

En los pacientes con MFP, el tipo de mutación *drivers* muestra asociaciones con el fenotipo hematológico al diagnóstico. Así, las mutaciones en JAK-2 se asocian a pacientes de mayor edad, mayores niveles de hemoglobina, leucocitosis y menores recuentos de plaquetas^(5,10,12,13). No obstante, en los pacientes estudiados la única asociación hallada se vinculó con la leucocitosis.

Respecto a la CA de JAK2V617F se halló diferencias entre los niveles medios en las tres patologías, lo que explicaría, en parte, el hecho de que la misma mutación dé origen a tres entidades clínicas diferentes^(12,15-17). En el grupo de PV, la CA elevada (>50%) se asoció de manera estadísticamente significativa con los valores más altos de hemoglobina y hematocrito, como se ha descrito previamente⁽¹²⁾.

De acuerdo a la casuística analizada, se concluye que es indispensable responder a un algoritmo diagnóstico comenzando por la búsqueda de mutaciones en JAK2V617F, dado su mayor frecuencia, y continuar por CALR y MPL para lograr una adecuada caracterización molecular de los pacientes dada su importancia pronóstica, así como también un óptimo aprovechamiento de los recursos del sistema de salud^(1-4,18).

La incorporación en la clasificación de la OMS 2016 de la mutación en CALR, y su rápida implementación en la práctica del laboratorio hematológico, ha demostrado ser de gran utilidad para el diagnóstico de pacientes con TE y MFP.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

Bibliografía

1. Arber DA, Orazi A, Thiele J y col. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405.
2. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Finazzi G, Vannucchi AM, Tefferi A. The 2016 revision of WHO classification of myeloproliferative neoplasms: clinical and molecular advances. *Blood Rev*. 2016; 30:453-459.
3. Passamonti F, Maffioli M. Update from the latest WHO classification of MPNs: a user's manual. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016; 1:534-542.
4. Tefferi A, Barbui T. CME Information: Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2017; 92: 94-108.
5. Tefferi A. CME Information: Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2017; 91: 1261-1271.
6. Passamonti F, Elena C, Schnittger S y col. Molecular and clinical features of the myeloproliferative neoplasm associated with JAK2 exon 12 mutations. *Blood*. 2011; 117: 2813-2816.
7. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan A y col. Somatic Mutations of Calreticulin in Myeloproliferative Neoplasms. *N Engl J Med*. 2013; 369: 2379-2390.
8. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ y col. Somatic CALR Mutations in Myeloproliferative Neoplasms with Nonmutated JAK2. *N Engl J Med*. 2013; 369: 2391-2405.
9. Bousquet M, Le Guellec S, Quelen C y col. Frequent detection of the JAK2 V617F mutation in bone marrow core biopsy specimens from chronic myeloproliferative disorders using the TaqMan polymerase chain reaction single nucleotide polymorphism genotyping assay. A retrospective study with pathologic correlations. *Human Pathology*. 2006; 37: 1458-1464.
10. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR y col. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood*. 2014; 124: 2507-2513.
11. Ojeda MJ, Bragós IM, Calvo KL y col. CALR, JAK2 and MPL mutation status in Argentinean patients with BCR-ABL1- negative myeloproliferative neoplasms. *Hematology*. 2018; 23: 208-211.
12. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P y col. Clinical correlates of JAK2V617F presence or allelic burden in myeloproliferative neoplasms: a critical reappraisal. *Leukemia*. 2008; 22: 1299-1307.
13. Tefferi A, Guglielmelli P, TL Lasho TL y col. CALR and ASXL1 mutations-based molecular prognostication in primary myelofibrosis: an international study of 570 patients. *Leukemia*. 2014; 28: 1494-1500.
14. Szuber N, Tefferi A. Driver mutations in primary myelofibrosis and their implications. *CO-Hematology*. 2018; 25: 129-135.
15. Chao M and Gotlib J. Two faces of TE: CALR and JAK2. *Blood*. 2014; 123: 1438-1440.
16. Guglielmelli P, Barosi G, Specchia G, y col. Identification of patients with poorer survival in primary myelofibrosis based on the burden of JAK2V617F mutated allele. *Blood*. 2009; 114: 1477-1483.
17. Karlovics R, Passamonti F, Buser AS, y col. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1779-1790.
18. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi M, y col. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018; 32: 1057-1069.