

# Leucemia Mieloide Crónica en Pediatría: El valor de la biología molecular en el diagnóstico y tratamiento

Cristina N. Alonso

*Bioquímica a cargo del Laboratorio de Biología Molecular  
del Servicio de Hematología-Oncología del Hospital Nacional  
de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan*

*E-mail: crisalon9@yahoo.com.ar*



CONFERENCIA

HEMATOLOGÍA, Vol.17  
Número Extraordinario  
XXI CONGRESO  
Octubre 2013

La LMC se caracteriza por la presencia de la t(9;22) (q34;q11) cuya consecuencia es la fusión entre los genes *BCR* y *ABL1*, que se traduce a la correspondiente proteína quimérica *BCR-ABL1*. De acuerdo con los diferentes puntos de ruptura, la translocación da origen a distintos transcritos de fusión, siendo los más frecuentes el b3a2 (ex14-ex2) y el b2a2 (ex 13-ex2), que corresponden al sitio Mayor de ruptura del gen *BCR* (M-bcr).

Una minoría de pacientes con LMC pueden expresar otros transcritos como el e1-a2, localizado en el sitio menor de ruptura, y otras fusiones reportadas en un menor número de casos que no siempre son detectables por la técnica de PCR utilizada. Esto resalta la necesidad de comprobar en el momento del diagnóstico la presencia y las características del transcrito *BCR-ABL1* que porta el paciente, ya que su detección será utilizada para el monitoreo de la LMC durante el tratamiento, y de otro modo, se corre el riesgo de obtener resultados falsos negativos.

El monitoreo del tratamiento se realiza por distintas técnicas, que presentan diferente sensibilidad. La cuantificación del transcrito *BCR-ABL1* por RT-PCR en tiempo real constituye la técnica más sensible, y se utiliza para definir *distintos* grados de respuesta molecular, desde la Respuesta Molecular Mayor (RMM) hasta niveles indetectables de *BCR-ABL1*. La cuantificación de *BCR-ABL1* puede utilizarse para definir cambios en las dosis o en las drogas utilizadas. Por ello es imprescindible realizar una adecuada interpretación de los resultados obtenidos, especialmente en lo relacionado al significado de *BCR-ABL1* en niveles cercanos al límite de detección de la técnica utilizada.

La cuantificación de *BCR-ABL1* se realiza en forma de número de copias normalizado (NCN%), es decir la relación porcentual entre las copias de *BCR-ABL1* y el número de copias de un gen control, generalmente *ABL1*. El valor de NCN% debe convertirse a una Escala Internacional (IS, *International Scale*)

a través de un Factor de Calibración, obtenido mediante la comparación contra un estándar de referencia para compensar la variación entre laboratorios. Al momento del diagnóstico, el así llamado valor de *BCR-ABL1*<sup>15</sup> es cercano al 100%, que luego disminuye hasta llegar a un valor menor a 0,1%, conocido como RMM, correspondiente a una disminución de 1000 veces (3 logaritmos) en el número de copias de *BCR-ABL1* respecto del gen control. Para definir respuestas moleculares de mayor profundidad se ha propuesto el término Respuesta Molecular (RM) seguido del número de logaritmos que ha disminuido la enfermedad, describiéndose la RM<sup>4,0</sup> (reducción  $\geq 4$  log;  $\leq 0,01\%$ <sup>15</sup>), la RM<sup>4,5</sup> (reducción  $\geq 4,5$  log;  $\leq 0,0032\%$ <sup>15</sup>) y la RM<sup>5,0</sup> (reducción  $\geq 5$  log;

$\leq 0,001\%$ <sup>15</sup>).

El límite de detección del ensayo varía para cada muestra en particular, según la calidad y cantidad de ARN presente, por ello es imprescindible que el envío y procesamiento de la muestra se realicen adecuadamente.

Finalmente, es importante considerar que un valor indetectable de *BCR-ABL1* no implica ausencia de enfermedad, sino la imposibilidad de detectarla con las técnicas disponibles. Asimismo, no debe dejar de tenerse en cuenta los reportes de la presencia de un bajo número de copias de *BCR-ABL1* en personas sin evidencia de enfermedad. Estas dos consideraciones hacen que deban interpretarse con cautela los valores cercanos al límite de detección de la técnica.