

¿Pudimos verlo venir?: RUNX1mut en crisis blástica mieloide de LMC con refractariedad primaria a múltiples ITK.

Dayanara Serrano-Lemus¹, Josefina Lihn-Wunkhaus², Francisca Godoy-Martinez³, Monserrat Ariste-Arellano⁴, Nicolás Rodríguez-Pizarro⁵

1. Becada de Medicina Interna Sur, Universidad de Chile, 2. Becada de Medicina Interna, Universidad De Santiago de Chile. Hospital Barros Luco Trudeau, 3. Interna de Medicina, Universidad Andres Bello, 4. Hematóloga, Hospital Barros Luco Trudeau. Profesora Adjunta Departamento de Medicina Interna Sur, Universidad de Chile., 5. Hematólogo, Hospital Barros Luco Trudeau. Profesor Adjunto Departamento de Medicina Interna Sur, Universidad de Chile.

Introducción Los Inhibidores de Tirosina Quinasa (ITK) han transformado el pronóstico de la leucemia mieloide crónica (LMC), permitiendo una supervivencia global cercana a la de la población general. Sin embargo, algunos pacientes evolucionan a fases avanzadas o muestran resistencia primaria. La adquisición de mutaciones adicionales y alteraciones en el número de copias es uno de los mecanismos conocidos de resistencia. RUNX1, factor de transcripción esencial en la hematopoyesis, presenta mutaciones germinales y somáticas asociadas a diversas neoplasias hematológicas. En LMC, RUNX1mut ha emergido como alteración vinculada a progresión y menor respuesta a ITK. Caso clínico Hombre de 60 años, sin antecedentes mórbidos, diagnosticado de LMC en fase crónica BCR::ABL1 p210, ELTS alto riesgo. Inició Dasatinib 100 mg/día, sin respuesta hematológica, respuesta molecular nula a los 3 y 6 meses; estudio de mutaciones ABL1 negativo. Cambió a Nilotinib 400 mg/12 h, sin respuesta hematológica, respuesta molecular nula al año. Mutaciones ABL1 negativo. Posteriormente, Bosutinib progresivo a 500 mg/día, sin respuesta hematológica, molecular nula; mutaciones ABL1 negativo.

SE REPITE ESTUDIO:

Médula ósea en fase crónica, BM phi p210, cariotipo sin mitosis. Inicia Asciminib 80 mg/día sin respuesta. Evoluciona con blastos en sangre periférica; médula ósea y citometría de flujo confirmaron crisis blástica mieloide.

BIOLOGÍA MOLECULAR:

BCR::ABL1 p210 positivo, mutación IDH1; NGS: RUNX1 (exón 6, c.593A>G, p.Asp198Gly, missense, VAF 42%, patogénica) y ASXL1 (exón 13, c.2656A>T, p.Lys886Ter, VAF 34%, probablemente patogénica). Recibió FLAG-IDA + Ponatinib 45 mg/día, con aplasia prolongada, múltiples NFAR y dependencia transfusional durante 3 meses, luego en recuperación: leucocitosis con desviación izquierda, anemia moderada y trombocitopenia leve, sin blastos.

MÉDULA ÓSEA:

fase crónica con 3% blastos. Reinició Ponatinib y se encuentra a la espera de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Discusión La incidencia de mutaciones RUNX1 en crisis blástica de LMC varía entre 12% y 33%. La variante p.Asp198Gly, de tipo missense, ha sido descrita en crisis blástica mieloide y linfóide, asociada a perfiles transcripcionales que promueven un estado progenitor, bloquean la diferenciación y activan vías como interferón/TNF. RUNX1mut conferiría resistencia a ITK por mecanismos independientes del dominio quinasa de BCR::ABL1. En nuestro paciente, la ausencia de respuesta hematológica y molecular a múltiples ITK, sin mutaciones detectables en ABL1, junto con la detección de RUNX1 p.Asp198Gly missense y ASXL1mut, no solo sugiere un fenotipo de muy alto riesgo, sino que pone en discusión la necesidad del uso temprano de herramientas como el NGS en pacientes con resistencia a ITK no explicada por estudios convencionales, permitiendo identificar alteraciones de mal pronóstico y orientar estrategias terapéuticas de manera precoz.