

Síndromes mieloproliferativos crónicos

F. CERVANTES

Servicio de Hematología, Hospital Clínic. IDIBAPS. Universidad de Barcelona

Introducción

El término “síndromes mieloproliferativos”, acuñado por Dameshek en 1951, incluye un grupo de hemopatías de curso crónico que comparten características hematológicas, clínicas y evolutivas, tales como la proliferación excesiva de las tres series hemopoéticas, la propensión de los pacientes a la hemorragia y la trombosis, la frecuente presencia de esplenomegalia y fibrosis de la médula ósea y la tendencia a la evolución a leucemia aguda¹. El descubrimiento en 1960 del cromosoma Filadelfia (Ph) en la leucemia mieloide crónica (LMC)² confirió a esta enfermedad una personalidad especial, denominándose a partir de entonces síndromes mieloproliferativos crónicos (SMPC) Filadelfia negativos (Ph-negativos) al resto de entidades: la policitemia vera (PV), la trombocitemia esencial (TE) y la mielofibrosis primaria (MFP). Tuvieron que pasar más de 50 años para que el descubrimiento de la mutación del gen *JAK2* en la mayoría de los pacientes con SMPC Ph-negativos³ proporcionara un fundamento biológico a la agrupación meramente intuitiva de estas entidades.

En la presente ponencia se hace, en primer lugar, un breve repaso cronológico de los avances fundamentales en la LMC en los últimos 50 años. A continuación, se revisan de forma somera los progresos recientes en los SMPC Ph-negativos y el estado actual del conocimiento sobre la MFP.

Leucemia mieloide crónica

La introducción del busulfán en la década de los cincuenta supuso un importante avance en la LMC. Mayor trascendencia tuvo el descubrimiento por Nowell y Hungerford en 1960 del cromosoma Ph². En la década de los sesenta se introdujo la hidroxiurea como alternativa al busulfán, y Fialkow demostró el origen clonal de la LMC mediante sus estudios con las isoenzimas de la glucosa 6-PD en pacientes heterocigotas para dicha enzima. En 1973 Janet Rowley puso de manifiesto la translocación 9;22⁴. En esa década tuvieron lugar las primeras experiencias con el trasplante alogénico de progenitores hemopoyéticos (alo-TPH), único tratamiento, aún hoy en día, con capacidad curativa demostrada de la LMC. La década de los ochenta fue particularmente rica en avances, como la clasificación pronóstica de Sokal y el empleo

del interferón alfa como terapéutica con capacidad de conseguir respuestas citogenéticas. Sin embargo, sería un nuevo avance biológico, el descubrimiento del oncogén *BCR/ABL* (equivalente molecular de la translocación 9;22)⁵ y la demostración en modelos animales de su papel en la patogenia de la LMC, el hecho trascendental para el conocimiento de la patogenia de la enfermedad y el desarrollo posterior de un tratamiento diana, imatinib. Este fármaco inhibidor de la proteína tirosinocinasa *bcr/abl* fue administrado por primera vez a un paciente con LMC en 1998⁶. Tan sólo 5 años más tarde, la publicación de los resultados del estudio *IRIS*, que demostraron su superioridad frente a la combinación de interferón y arabinósido de citosina en pacientes con LMC de nuevo diagnóstico, estableció a imatinib como tratamiento de elección de la LMC. Finalmente, en 2006, se demostró la eficacia de dasatinib y nilotinib, dos inhibidores de tirosinocinasa de segunda generación, en una proporción apreciable de pacientes resistentes a imatinib.

Síndromes mieloproliferativos cromosoma Filadelfia-negativos

En 2005 cuatro grupos de Europa y Estados Unidos demostraron de manera simultánea la presencia, en la mayoría de los pacientes con PV y en la mitad de aquéllos con TE y MFP, de una mutación puntual, la V617F, en el gen de la cinasa *JAK2*, localizado en el brazo corto del cromosoma 9³. Dicha mutación se produce en el dominio pseudocinasa del gen y da como resultado la activación constitutiva de la proteína *JAK2* en ausencia del ligando al receptor hemopoyético correspondiente (Figura 1). La citada mutación provoca, pues, una ganancia de función, esto es, una activación permanente de diferentes vías de transducción de señales implicadas en la señalización de citocinas de tipo I (eritropoyetina, G-CSF y c-MPL). En el caso de la PV, la consecuencia de la mutación de *JAK2* es que el receptor de la eritropoyetina no requiere para activarse de su unión a esta citocina.

Con ser importante en la patogenia de los SMPC, la mutación de *JAK2* no parece constituir el evento inicial⁷. Estudios de clonalidad en mujeres, utilizando los patrones de inactivación del cromosoma X, han puesto de manifiesto discrepancias entre la hemopoyesis clonal analizada por ese método y la propor-

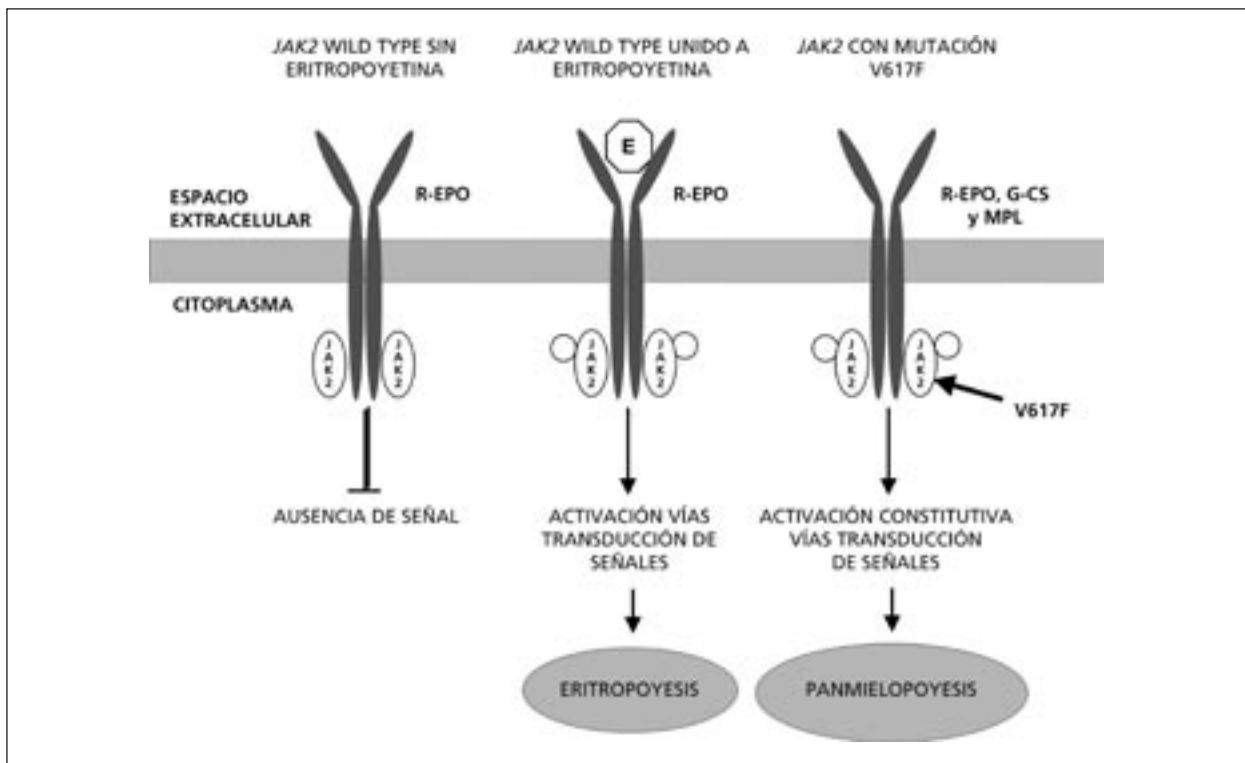


Figura 1. Mutación V617F del gen JAK2.

ción de granulocitos mutados, lo que indicaría que la proliferación clonal precedería a la adquisición de la mutación. Por otra parte, se ha descrito algún paciente con PV y la alteración cromosómica 20q- en el que la proporción de metafases con la anomalía citogenética era superior a la de granulocitos con la mutación. También se ha observado que en los cultivos de precursores eritroides de pacientes con PV JAK2-positiva algunas colonias que tienen el patrón de crecimiento endógeno característico de la enfermedad no presentan la mutación. Además, en una proporción apreciable de las leucemias agudas post-PV JAK2-positiva, las células leucémicas son JAK2-negativas, lo que sería compatible con un origen de la leucemia en una clona previa a la mutación de JAK2. Finalmente, en casos de síndromes mieloproliferativos familiares, se ha visto que dentro de una misma familia algunos pacientes presentan la mutación y otros no, y se ha podido demostrar que la mutación es adquirida, lo que indicaría que la predisposición heredada a desarrollar el SMPC sería independiente de la mutación de JAK2.

Otro de los aspectos objeto de debate es por qué una misma mutación da lugar a tres enfermedades diferentes, existiendo varias teorías al respecto. Según una de ellas, el fenotipo del SMPC vendría determinado por la célula en la que se produce la mutación, lo cual vendría apoyado por el hecho de que en la MFP habría una afectación preferencial de una

determinada subpoblación de células madres hemopoéticas. Mayor crédito merece la teoría de la dosis (*gene-dosage hypothesis*), según la cual el fenotipo del SMPC dependería de la carga de alelos mutados, apareciendo una PV o una MFP si la carga es elevada, y una TE en caso contrario. Esta teoría vendría apoyada por la diferente carga alélica encontrada en estas tres enfermedades y por los experimentos en animales de experimentación. Así, en ratones irradiados a dosis letales a los que se les realiza posteriormente un trasplante de sus progenitores sometidos a transfección de JAK2, cuando la dosis de JAK2 mutado es alta, aparece una enfermedad con fenotipo similar al de la PV que acaba evolucionando a mielofibrosis, mientras que si la dosis de JAK2 es baja la enfermedad resultante es parecida a la TE⁹. Una tercera teoría postula que el fenotipo del SMPC dependería del evento previo a la mutación de JAK2. Asimismo, se considera que factores genéticos, como ciertos polimorfismos, podrían contribuir al fenotipo del SMPC. Finalmente, no se descarta la contribución de factores epigenéticos y modificadores del huésped, como el sexo y la disponibilidad de hierro. Todas estas teorías no son mutuamente excluyentes. Es probable que eventos o factores previos o posteriores a la mutación contribuyan a determinar el fenotipo de los SMPC.

Nuevos descubrimientos moleculares en este terreno han sido la demostración de una mutación en el

exón 12 del gen *JAK2* en algunos pacientes con PV sin mutación V617F, así como la mutación del gen *c-MPL*⁹, que regula el receptor de la trombopoyetina, en el 5-10% de los pacientes con MFP o TE, la mayoría de los cuales no presentan la mutación de *JAK2*.

Además de contribuir a un mejor conocimiento de la patogénesis de los SMPC, el descubrimiento de la mutación de *JAK2* ha tenido importantes repercusiones prácticas. Entre ellas, la simplificación de los criterios diagnósticos de los SMPC, ya que la positividad del citado marcador molecular en presencia del fenotipo característico (aumento de la masa eritrocitaria en el caso de la PV, trombocitosis en la TE, fibrosis medular, esplenomegalia y síndrome leucoeritroblástico en la MFP) permite establecer fácilmente el diagnóstico de la enfermedad. Además, el escrutinio de la mutación de *JAK2* en los pacientes con síndrome de Budd-Chiari o trombosis del eje esplenoportal no sólo simplifica el diagnóstico de un posible SMPC subyacente (lo que la convierte en la primera prueba diagnóstica a realizar en tales casos), sino que aumenta en alrededor de un 10% la frecuencia diagnóstica de estas hemopatías en dichos enfermos. Por otra parte, el estudio de la mutación de *JAK2* se ha incorporado a los criterios de respuesta a terapéuticas potencialmente erradicativas de los SMPC, como el trasplante alogénico de progenitores hemopoyéticos en la mielofibrosis. Finalmente, se ha comprobado que el tratamiento con interferón es capaz de reducir e incluso negativizar los alelos mutados en los pacientes con PV.

Otro de los aspectos de desarrollo reciente es el estudio de los mecanismos de trombosis en los SMPC, en especial la importancia creciente que se concede al papel de los leucocitos en la génesis de esta complicación. En este sentido, varios estudios han puesto de manifiesto la influencia en la aparición de trombosis de cifras de leucocitos elevadas o en el cuartil superior de la normalidad, tanto en la PV como en la TE. Dicha influencia sería también cualitativa, pues se ha demostrado que estos pacientes presentan signos de activación leucocitaria, tales como un número incrementado de complejos granulocito-plaquetas, un aumento en la expresión del antígeno CD11b y un incremento del factor tisular monocitario, considerado actualmente como un importante iniciador de la cascada de la coagulación¹⁰. Además, en estudios recientes se ha observado una correlación entre los niveles de factor tisular y la mutación de *JAK2*.

Desde el punto de vista terapéutico, también se han producido avances en los SMPC. Entre ellos, la demostración de la superioridad de la hidroxiurea sobre la anagrelida en la disminución de la frecuencia de trombosis en la TE, lo que apoyaría el papel de los leucocitos en la trombosis de los SMPC¹¹. Asimismo,

la importancia de la adición de ácido acetilsalicílico a dosis bajas al tratamiento de base de la PV para disminuir el riesgo de trombosis¹². Finalmente, la mutación de *JAK2* ha abierto el camino al ensayo de fármacos inhibidores de *JAK2*.

Mielofibrosis primaria

En su forma bien establecida, la MFP se caracteriza por fibrosis de la médula ósea, hemopoyesis extramedular con esplenomegalia, anemia con dacriocitosis y síndrome leucoeritroblástico. La MFP es una proliferación clonal de una célula madre pluripotencial de la hemopoyesis, en la que la fibrosis y la reacción del estroma constituyen fenómenos reactivos a la liberación de citocinas, fundamentalmente por los megacariocitos, los monocitos y las células endoteliales¹³. En los últimos años se han producido importantes avances en el conocimiento de la patogenia de la enfermedad, en especial el ya mencionado descubrimiento de la mutación V617F del gen *JAK2* en la mitad de los pacientes y de la mutación del gen *c-MPL* en un 5-10% de ellos⁹, lo que ha simplificado el diagnóstico de la enfermedad en una proporción apreciable de los casos.

La MFP afecta fundamentalmente a personas de edad avanzada, si bien también hay pacientes jóvenes. En series recientes, la supervivencia mediana se sitúa alrededor de los 5 años, pero existe una gran variabilidad. Los principales factores pronósticos iniciales son la edad superior a 65 años, la sintomatología constitucional, la Hb inferior a 10 g/dL, la leucocitosis superior a $25 \times 10^9/L$ y la presencia de blastos en sangre periférica¹⁴. Dichos factores han permitido identificar cuatro grupos pronósticos (de bajo, intermedio-1, intermedio-2 y alto riesgo), con una supervivencia mediana de 11, 8, 4 y 2 años, respectivamente (Figura 2)¹⁴. Por otra parte, la MFP es heterogénea en su presentación y evolución, oscilando su espectro clínico desde pacientes asintomáticos al diagnóstico y que pueden no requerir tratamiento durante años hasta otros con sintomatología constitucional o síntomas derivados de la esplenomegalia y la anemia. Todo ello hace necesario adaptar el tratamiento a las características de la enfermedad en cada individuo. Excepto en la minoría de pacientes que pueden beneficiarse de un alo-TPH, la MFP es una enfermedad incurable, siendo su tratamiento fundamentalmente paliativo, lo que ha estimulado la búsqueda de nuevos tratamientos¹⁵.

Puesto que la mayoría de las terapéuticas actuales no alargan la supervivencia de los pacientes con MFP, se acepta que si éstos están asintomáticos la abstención terapéutica es una opción razonable, aplazándose el tratamiento hasta que los cambios en la situación

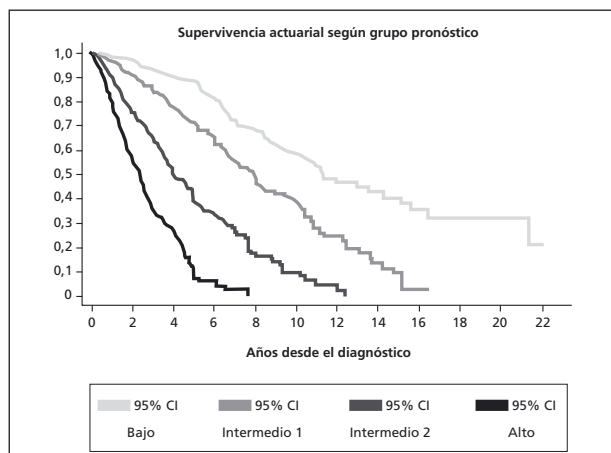


Figura 2. Mielofibrosis primaria: supervivencia de los cuatro grupos de riesgo según la clasificación pronóstica del International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment.

del paciente así lo aconsejen. Con toda seguridad, este enfoque conservador cambiará cuando se disponga de terapéuticas más eficaces para la enfermedad.

En los sujetos con formas hiperproliferativas de la MFP (con esplenomegalia sintomática, sintomatología constitucional, dolores óseos y leucocitosis o trombocitosis intensas) la terapéutica de elección es el tratamiento citolítico, fundamentalmente la hidroxiurea. En cuanto a la anemia, principal problema clínico en la MFP, pueden administrarse anabolizantes como la oxitosisona o el danazol, o bien eritropoyetina recombinante humana (rHuEPO) o darbepoyetina- α si los niveles de eritropoyetina son inadecuados al grado de anemia.

La terapéutica convencional de la MFP incluye asimismo la esplenectomía, que puede considerarse en pacientes con esplenomegalia dolorosa o anemia resistente al tratamiento médico, si bien deben sopesarse los riesgos que conlleva (hemorragia, infección, trombosis o hepatomegalia masiva compensatoria y posible insuficiencia hepática). Otra posibilidad paliativa para la esplenomegalia sintomática y resistente al tratamiento es la radioterapia esplénica, en enfermos que no son candidatos a la esplenectomía. Por su parte, la radioterapia a dosis bajas es el tratamiento de elección para los focos de hemopoyesis extramedular.

El alo-TPH es la única terapéutica con capacidad curativa de la MFP. En su modalidad convencional la mortalidad asociada al procedimiento es de alrededor del 35%, y la supervivencia a los 5 años, del 40% al 50%. Los resultados dependen en gran medida de la edad del paciente. Así, en un estudio amplio, sólo un 14% de los pacientes mayores de 45 años sobrevivían a los 5 años del trasplante, frente al 62% de los enfermos trasplantados por debajo de esa edad.

En los individuos jóvenes con MFP debe sopesarse la mortalidad y morbilidad relacionadas con el alo-TPH convencional frente a la supervivencia esperada sin el trasplante, que en esta subpoblación es notablemente más prolongada. Así, dependiendo de la presencia o no de tres factores de mal pronóstico (Hb < 10 g/dL, sintomatología constitucional y blastos en sangre periférica \geq 1%), pueden identificarse dos subgrupos pronósticos: de bajo (con ninguno o sólo 1 factor desfavorable) y alto riesgo (con 2 o los 3 factores desfavorables). El primer grupo tiene una supervivencia mediana cercana a los 15 años, frente a la de 33 meses para los pacientes de alto riesgo. Por ello, la recomendación actual sería trasplantar de entrada a los pacientes jóvenes con MFP de alto riesgo, mientras que en los de bajo riesgo es razonable adoptar una conducta expectante o emplear antes tratamiento convencional, reservando el trasplante para cuando el tratamiento fracase o aparezcan signos de mal pronóstico.

Dada la edad de la mayoría de los pacientes con MFP, el alo-TPH con régimen de acondicionamiento de intensidad reducida (RIC) se está empleando de manera creciente en esta enfermedad¹⁶. Si bien la mortalidad relacionada con esta modalidad de trasplante es algo inferior (alrededor del 25%), las complicaciones derivadas de la enfermedad del injerto contra el huésped no difieren de las del trasplante con régimen de acondicionamiento estándar. Por dicho motivo, por ahora sólo se recomienda el empleo de entrada del alo-TPH con RIC en enfermos de 45 a 65-70 años con MFP de alto riesgo o en pacientes seleccionados con MFP de riesgo intermedio-2.

Los fármacos inmunomoduladores y antiangiogénicos, como la talidomida y la lenalidomida, son eficaces para la anemia en el 20-25% de los pacientes con MFP. Sin embargo, su uso se ve limitado por su frecuente toxicidad, fundamentalmente neurológica en el caso de la talidomida, y hematológica en el de la lenalidomida.

Por su parte, inhibidores de la tirosinocinasa como imatinib o tipifarnib han mostrado una actividad terapéutica mínima en la MFP, lo que también ha ocurrido con el inhibidor de proteosomas bortezomib.

En la actualidad se están ensayando en la MFP nuevos fármacos inmunomoduladores, como la pomalidomida, agentes desmetilantes como la azacitidina o la decitabina, fármacos neutralizantes del factor de crecimiento vascular-endotelial y, sobre todo, los inhibidores de *JAK2*¹⁷. Por el momento, los resultados de los ensayos llevados a cabo con estos últimos fármacos muestran su eficacia sobre las manifestaciones proliferativas de la enfermedad (sintomatología constitucional, esplenomegalia, leucocitosis) y su escaso efecto en la anemia, la fibrosis medular y la reducción de los alelos de *JAK2* mutados.

Consideraciones finales

Los importantes avances conseguidos en el conocimiento de la biología molecular de la LMC se tradujeron en el diseño de un tratamiento altamente eficaz para esta enfermedad, lo que hace que en la actualidad la mayoría de los pacientes alcancen una situación de enfermedad mínima residual, equivalente en la práctica a una curación funcional. En este terreno, la nueva frontera será la curación auténtica de la enfermedad, bien a través del empleo de fármacos eficaces frente a las células madres quiescentes, que no eliminan los inhibidores de tirosinocinasa actuales, o mediante la inducción de una respuesta inmune que elimine dicho santuario leucémico. En cuanto a los SMPC Ph-negativos, el camino por recorrer es aún bastante más largo. Con toda seguridad, el logro de terapéuticas auténticamente efectivas para estas enfermedades pasará por la profundización en el conocimiento de los mecanismos moleculares subyacentes a las mismas.

Bibliografía

- Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood* 1951; 6: 372-5.
- Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *J Nat Cancer Inst* 1960; 25: 85-109.
- Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. Gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005; 352: 1779-90.
- Rowley JD. A new chromosomal consistent abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa banding. *Nature* 1973; 243: 290-93.
- De Klein A, Van Kessel AG, Grosveld G, et al. A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukemia. *Nature* 1982; 300: 765-7.
- Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1031-7.
- Pikman Y, Lee BH, Mercher T, et al. MPL W515L is a novel somatic mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS* 2006; 3: e270.
- Levine RL, Gilliland DG. Myeloproliferative disorders. *Blood* 2008; 112: 2190-8.
- Tiedt R, Hao-Shen H, Sobas MA, et al. Ratio of mutant JAK2-V617F to Jak2 wild type determines the MPD phenotypes in transgenic mice. *Blood* 2008; 111: 3931-40.
- Arellano-Rodrigo E, Alvarez-Larrán A, Reverter JC, Villamor N, Colomer D, Cervantes F. Increased platelet and leukocyte activation as contributing mechanisms for thrombosis in essential thrombocythemia and correlation with the JAK2 mutational status. *Haematologica* 2006; 91: 169-75.
- Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005; 353: 33-45.
- Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004; 350: 114-24.
- Lataillade JJ, Pierre-Louis O, Hasselbalch HC, et al. Does primary myelofibrosis involve a defective stem cell niche? From concept to evidence. *Blood* 2008; 112: 3026-35.
- Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009; 113: 2895-901.
- Cervantes F. Modern management of myelofibrosis. *Br J Haematol* 2005; 128: 583-92.
- Rondelli D, Barosi G, Bacigalupo A, et al. Allogeneic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning in intermediate- and high-risk patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2005; 105: 4115-9.
- Verstovsek S, Kantarjian HM, Pardanani AD, et al. The JAK inhibitor, INCB018424, demonstrates durable and marked clinical responses in primary myelofibrosis (PMF) and post-polycythemia/essential thrombocythemia myelofibrosis (post PV/ET-MF). *Blood* 2008; 112: 622a. Abstract 1762.