



Síndromes mieloproliferativos

O.J. Ferré y F. Sánchez-Guijo*

Servicio de Hematología, IBSAL-Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. España.

Palabras Clave:

- Síndromes mieloproliferativos
- Leucemia mieloide crónica
- Policitemia vera
- Trombocitemia esencial
- Mielofibrosis primaria

Keywords:

- Myeloproliferative diseases
- Chronic myeloid leukemia
- Polycythemia vera
- Essential thrombocythemia
- Primary myelofibrosis

Resumen

Introducción. Los síndromes mieloproliferativos crónicos (SMP) son un conjunto de entidades de curso inicialmente crónico que se caracteriza por la proliferación de una o más líneas celulares mieloides (hematíes, células granulomonocíticas y/o plaquetas), como consecuencia de una alteración clonal que afecta a la célula *stem* hematopoyética.

Clasificación. Actualmente se clasifican según los criterios de la OMS, aunque las entidades clásicas de este grupo de enfermedades son la leucemia mieloide crónica (LMC), la policitemia vera, la trombocitemia esencial y la mielofibrosis primaria.

Manifestaciones clínicas. Son secundarias a la proliferación celular, siendo los síntomas constitucionales, el síndrome anémico, las infecciones, los eventos hemorrágicos (y trombóticos) y las manifestaciones relacionadas con la esplenomegalia (que es frecuente en estas entidades) las más comunes.

Tratamiento. Salvo en el caso de la LMC cuyo tratamiento estándar son los inhibidores de tirosina cinasa (ITK), en el resto de los SMP el tratamiento se basa en la citorreducción y el control de los síntomas. En alguna de estas entidades, como en la mielofibrosis primaria, se están utilizando inhibidores de JAK. En todo caso, el único tratamiento curativo en estas entidades sigue siendo el alotrasplante hematopoyético del que pueden beneficiarse solo una pequeña parte de estos pacientes.

Abstract

Myeloproliferative syndromes

Introduction. Myeloproliferative diseases (MPD) are a set of entities with an initially chronic course, characterized by the proliferation of one or more myeloid cell lineages (red blood cells, granulocytes and / or platelets) as a result of a clonal alteration of the hematopoietic stem cell.

Classification. MPD are currently classified according to the WHO criteria, although the four classic entities included in this group of diseases were chronic myeloid leukemia (CML), polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis.

Clinical manifestations. Most signs and symptoms of CMPD are secondary to cell proliferation. The most common are constitutional symptoms, anemia, infections, bleeding (and thrombotic) events, and symptoms related to splenomegaly (which is common in these entities)

Treatment. Except in CML, where tyrosine kinase inhibitors (TKI) are the standard treatment, in the remaining MPD the treatment is based on cyto-reduction and control of symptoms. In some of these entities, as in primary myelofibrosis, JAK inhibitors are being used. In any case allogeneic hematopoietic stem cell transplantation remains the only curative treatment, although only a small portion of these patients can benefit from this procedure.

*Correspondencia

Correo electrónico: ferminsg@usal.es

Introducción

Los síndromes mieloproliferativos crónicos (SMP) son un conjunto de entidades clínicas que se caracterizan por la proliferación de una o más líneas celulares mieloides (generalmente hay panmielosis —aumento de la serie granulomonocítica, eritroide o megacariocítica— si bien con un predominio específico en cada entidad) como consecuencia de una alteración clonal que afecta a la célula *stem* hematopoyética. Suelen tener un curso inicialmente crónico, aunque puede haber transformación a leucemia aguda, y suelen cursar con hematopoyesis extramedular (esplenomegalia) y cierto grado de fibrosis medular (constante en la mielofibrosis primaria —MFP—), hiperuricemia, aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) y vitamina B₁₂ como consecuencia de un elevado *turnover* celular¹.

Inicialmente descritos por William Dameshek en 1951, se incluían clásicamente bajo este término común las siguientes cuatro entidades: la leucemia mieloide crónica (LMC), la trombocitemia esencial (TE), la policitemia vera (PV) y la mielofibrosis idiopática o primaria^{2,3}. Sin embargo, con la clasificación de hemopatías malignas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) cuya última actualización es de 2008, las neoplasias mieloproliferativas incluyen además de a la LMC, PV, TE, MFP, otras enfermedades afines como la mastocitosis, la leucemia eosinofílica crónica (LEC), la leucemia neutrofílica crónica y un grupo de neoplasias mieloproliferativas inclasificables⁴.

Etiopatogenia

La etiología de los SMP no es conocida, se sospechaba de un origen clonal, que no se confirmó hasta el descubrimiento del cromosoma Filadelfia (Ph) en 1960, característico de la LMC. La célula *stem* leucémica adquiere una ventaja proliferativa sobre las células hematopoyéticas normales, permitiendo al clon patológico desplazar gradualmente de la médula ósea la hematopoyesis sana. Esta ventaja proliferativa puede estar relacionada con una respuesta exagerada a factores de crecimiento hematopoyéticos o a una respuesta reducida a factores inhibitorios. No hay un factor etiopatogénico conocido relacionado con el desarrollo de estas entidades, aunque como ocurre en otras hemopatías malignas se ha observado un incremento de la incidencia en relación con accidentes nucleares.

Clasificación y nomenclatura

Inicialmente los SMP incluían a la LMC, PV, TE, MFP y la eritroleucemia², una clasificación basada en la histopatología medular y el fenotipo final de cada entidad clínica. Luego en los años siguientes se reclasificaría la eritroleucemia como una leucemia aguda, y se mantendrían las otras cuatro entidades clínicas como SMP clásicos. En el año 2001 la OMS las incluiría en un grupo más amplio llamado «enfermedades mieloproliferativas crónicas», incluyendo además la leuce-

TABLA 1

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (2008) de neoplasias mieloproliferativas

Leucemia mieloide crónica BCR-ABL1 positiva
Policitemia vera
Trombocitemia esencial
Mielofibrosis primaria
Leucemia neutrofílica crónica
Mastocitosis
Leucemia eosinofílica crónica no especificada de otro modo

mia neutrofílica crónica, la LEC/síndrome hipereosinofílico (SHE), y las enfermedades mieloproliferativas crónicas inclasificables. En la revisión de dicha clasificación realizada en 2008 (tabla 1), el término enfermedad se sustituyó por el de neoplasia, reorganizó la LEC/SHE en «LEC no especificada en otra parte» y en «neoplasias mieloides y linfoides con eosinofilia y anormalidades de PDGFRA, PDGFRB y FGFR1» (la primera dentro de las neoplasias mieloproliferativas y la última como entidad aparte). Si bien la histopatología sigue siendo una parte integral en la clasificación de la OMS en 2008, esta incorpora marcadores moleculares y citogenéticos para confirmar el diagnóstico histológico^{5,6}.

Leucemia mieloide crónica

Introducción y epidemiología

Es el SMP más frecuente, puede ser hasta un 15% de todas las leucemias, con una incidencia anual de 1 caso/100.000 habitantes. La mediana de edad al diagnóstico en España es 54 años y el 58% de los casos son varones⁷. De etiología desconocida, fue la primera neoplasia asociada a una anomalía genética específica, el cromosoma Ph. La patogenia de la LMC se basa en la fusión de los genes *Abelson murine leukemia* (ABL1) en el cromosoma 9 y el *breakpoint cluster region* (BCR) en el cromosoma 22, lo que da como resultado la expresión de la oncoproteína BCR-ABL1 (que se explica más adelante), como consecuencia de una translocación recíproca. La historia de la LMC cambió drásticamente con la introducción de los inhibidores de tirosinacinas (TK). Desde el año 2000, cuando se introdujo el tratamiento con imatinib, la mortalidad anual por LMC disminuyó del 10-20% al 1-2%⁶, lo que se ha traducido en un aumento significativo de su prevalencia⁸, y los últimos datos de supervivencia media estimada para los pacientes en fase crónica (cuestión distinta son las fases avanzadas) la aproximan a la de la población sana.

Etiopatogenia: el cromosoma Filadelfia

En 1960 Nowell y Hungerford detectaron un pequeño cromosoma en células de médula ósea en metafase de pacientes con LMC⁹. Fue la primera alteración cromosómica relacionada de forma consistente con una enfermedad maligna concreta. Luego se demostraría que el cromosoma Ph es una

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5681525>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5681525>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)