

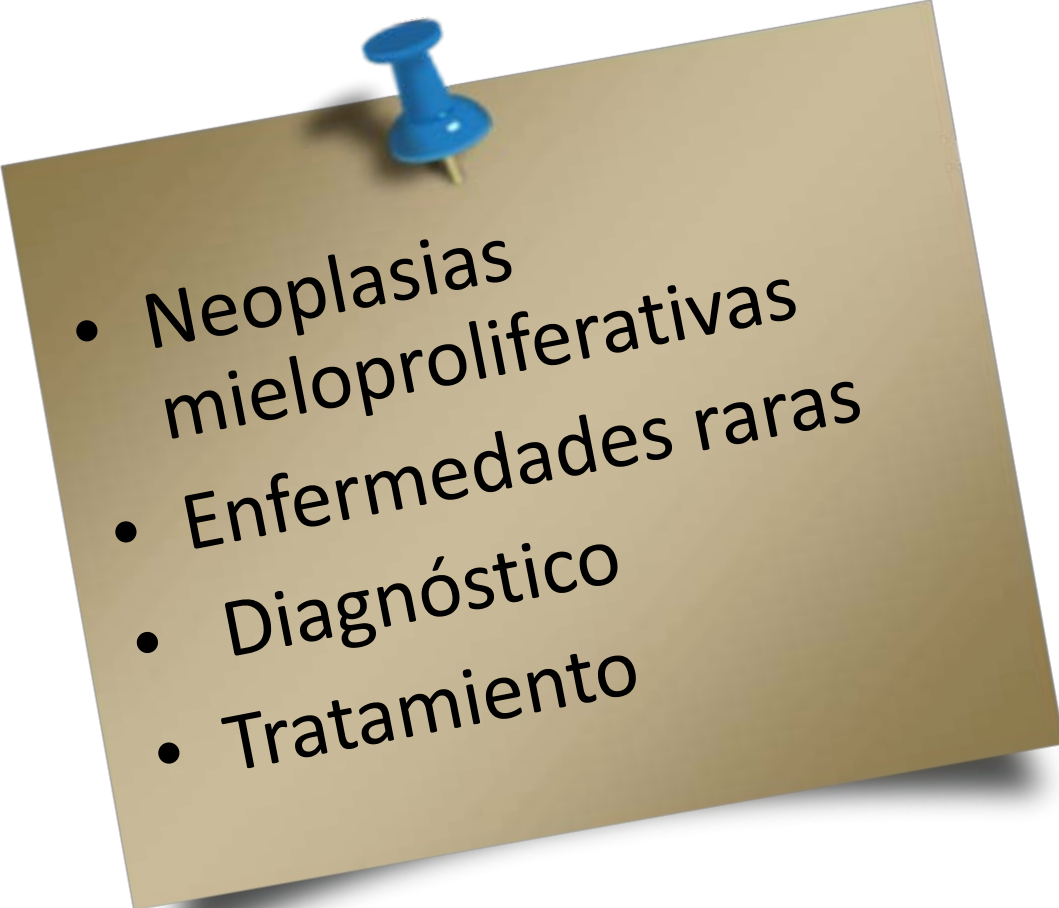


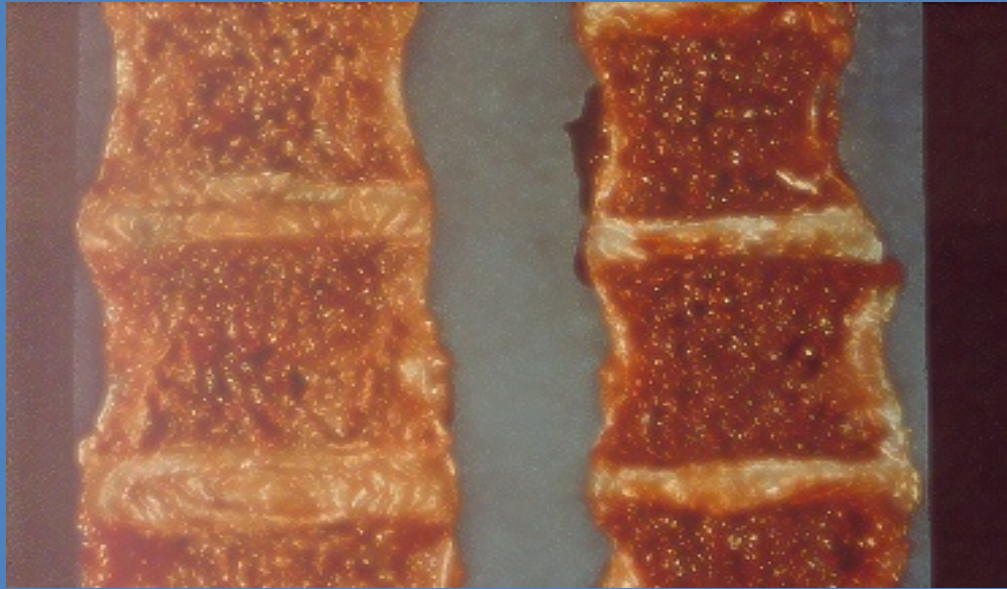
Diagnóstico y tratamiento de las Neoplasias Mieloproliferativas

Pilar Giraldo
Unidad de Investigación Traslacional
Instituto Investigación Sanitaria Aragón
Profesora Titular Universidad
Centro de Investigación Biomédica en Red
de Enfermedades Raras CIBERER

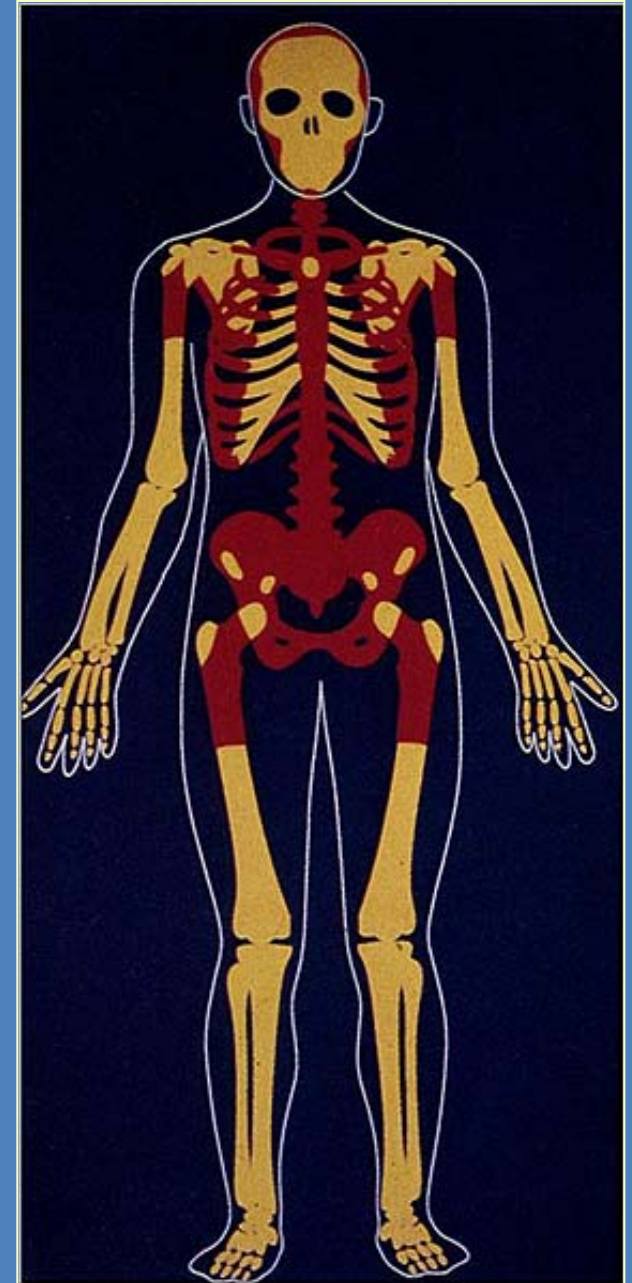
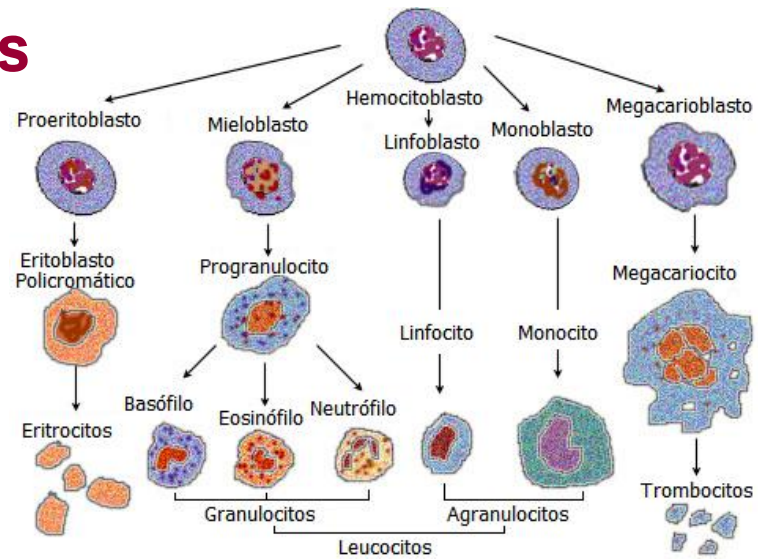


Agenda

- 
- Neoplasias mieloproliferativas
 - Enfermedades raras
 - Diagnóstico
 - Tratamiento

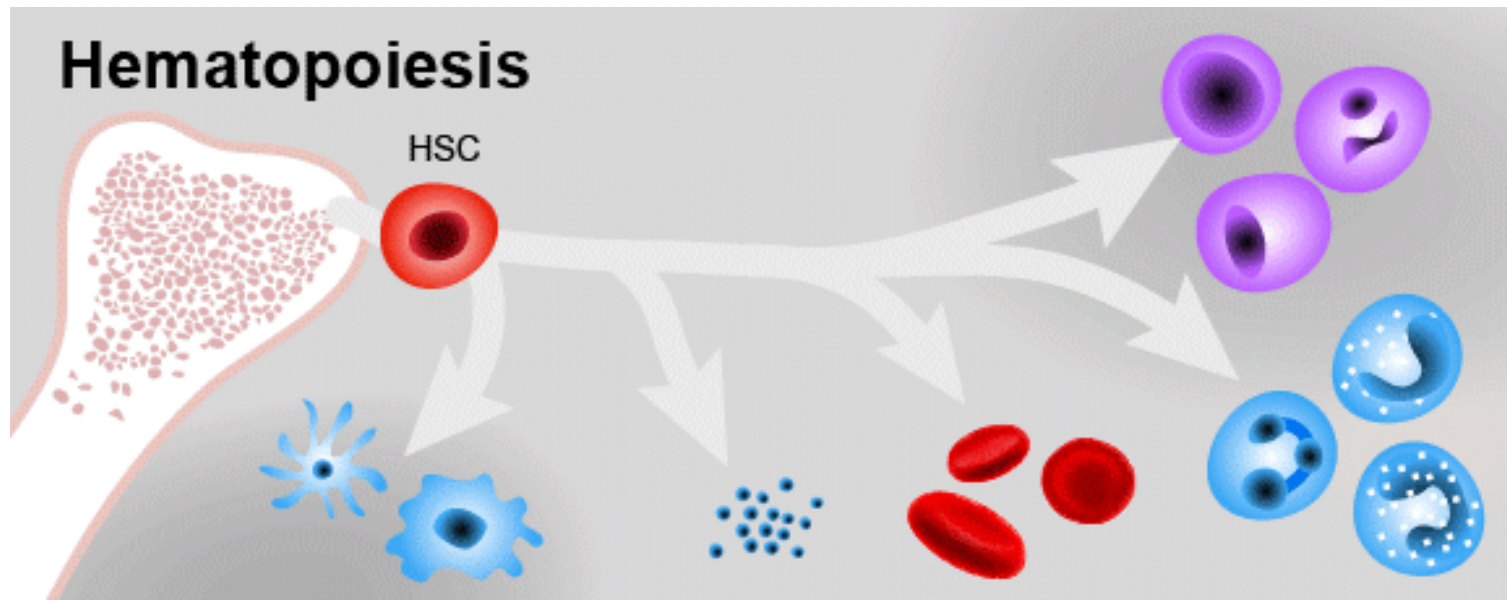


Hemopoyesis



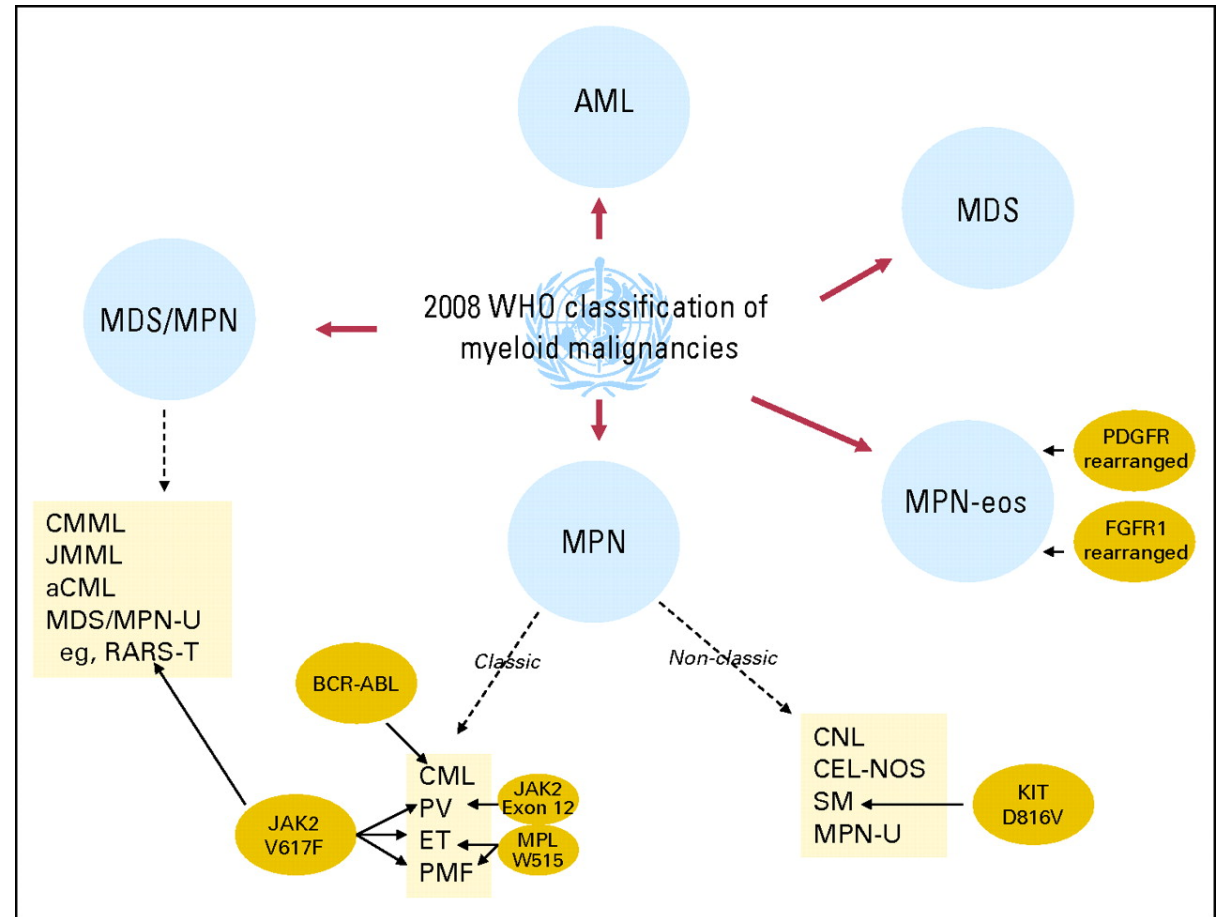
Neoplasias mieloproliferativas crónicas

- Myelo= médula en griego
- Proliferación= crecimiento
- Mieloproliferativo= enfermedad de las células madre de la sangre que se reproducen de forma incontrolada



Clasificación 2016 de la OMS de las neoplasias mieloproliferativas

WHO myeloid neoplasm and acute leukemia classification
Myeloproliferative neoplasms (MPN)
Chronic myeloid leukemia (CML), <i>BCR-ABL1</i> ⁺
Chronic neutrophilic leukemia (CNL)
Polycythemia vera (PV)
Primary myelofibrosis (PMF)
PMF, prefibrotic/early stage
PMF, overt fibrotic stage
Essential thrombocythemia (ET)
Chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified (NOS)
MPN, unclassifiable
Mastocytosis
Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and rearrangement of <i>PDGFRA</i>, <i>PDGFRB</i>, or <i>FGFR1</i>, or with <i>PCM1-JAK2</i>
Myeloid/lymphoid neoplasms with <i>PDGFRA</i> rearrangement
Myeloid/lymphoid neoplasms with <i>PDGFRB</i> rearrangement
Myeloid/lymphoid neoplasms with <i>FGFR1</i> rearrangement
<i>Provisional entity: Myeloid/lymphoid neoplasms with <i>PCM1-JAK2</i></i>

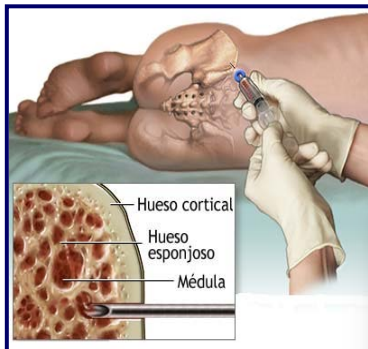
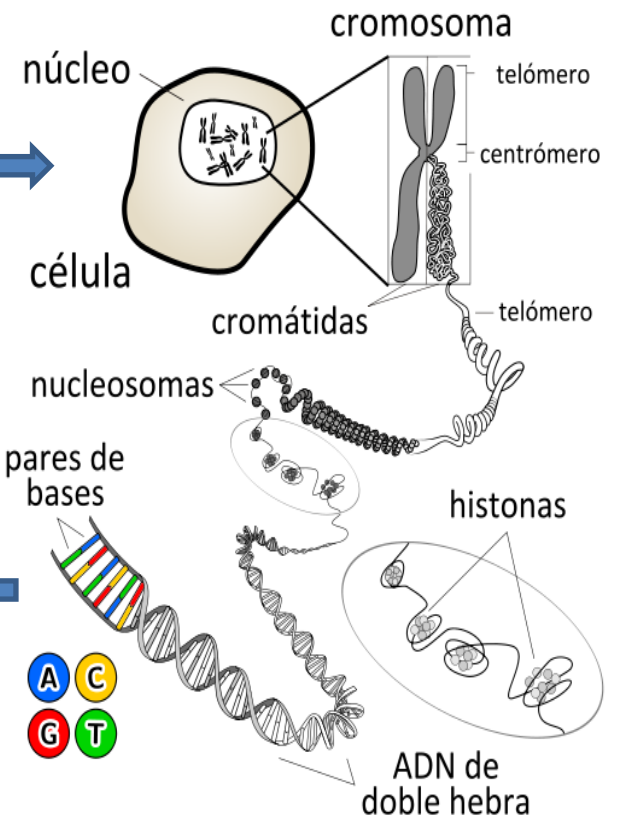
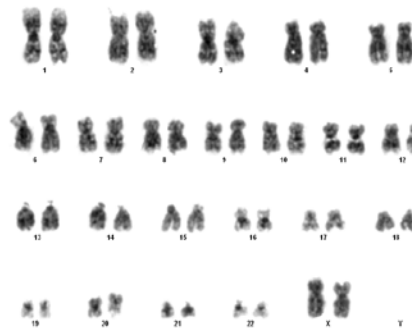
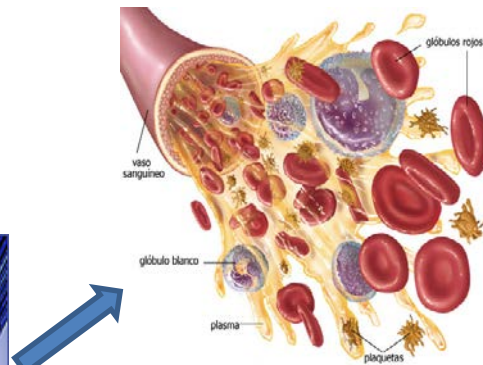


Enfermedades poco frecuentes

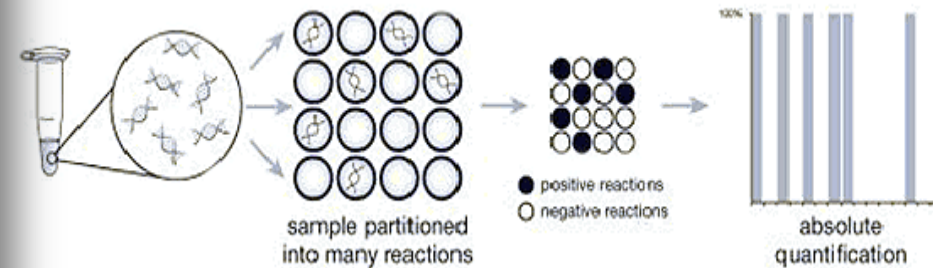
- En la Unión Europea se considera una enfermedad rara cuando afecta a menos de **5** personas de cada **10.000** habitantes.
- Hay aproximadamente 5.000 – 8.000 enfermedades raras que afectan a **29 millones** de personas.



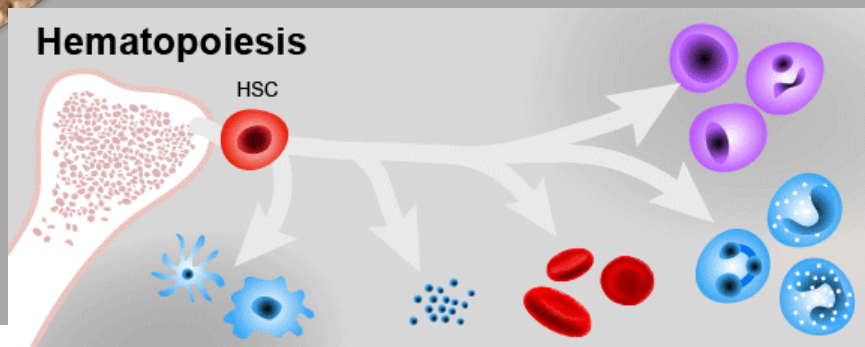
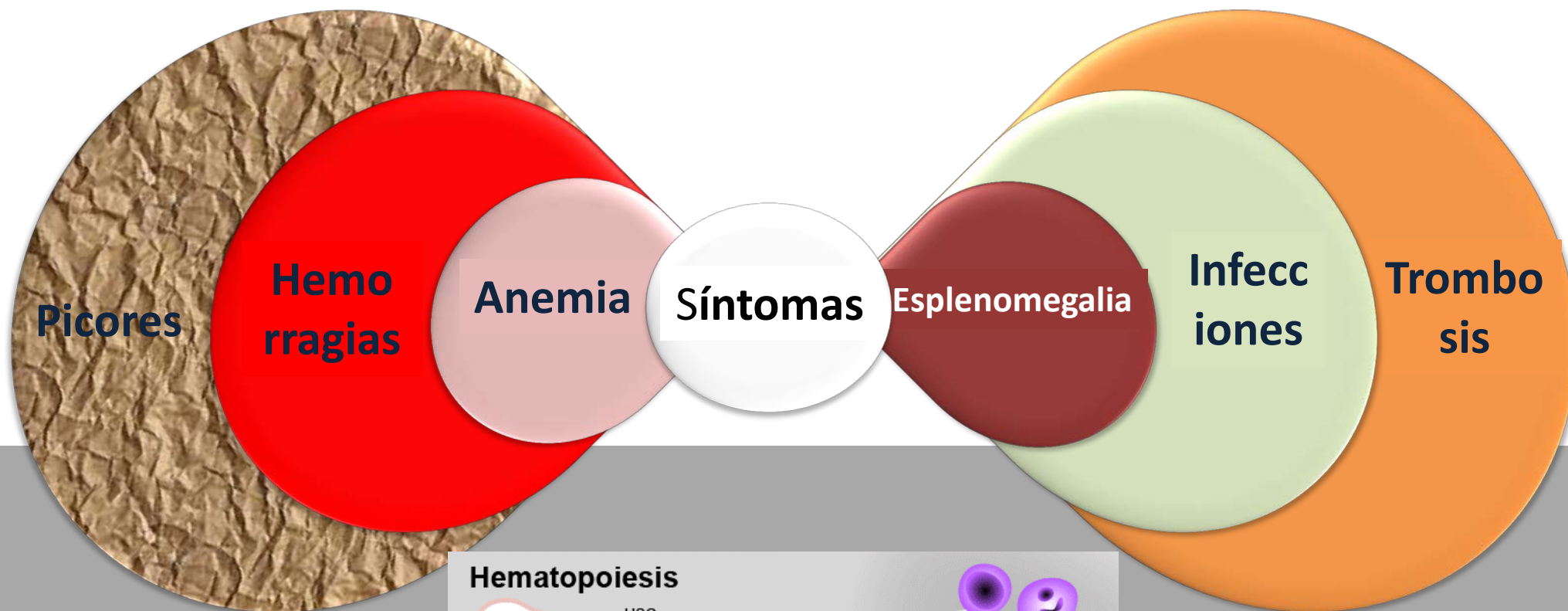
Estudio citogenético

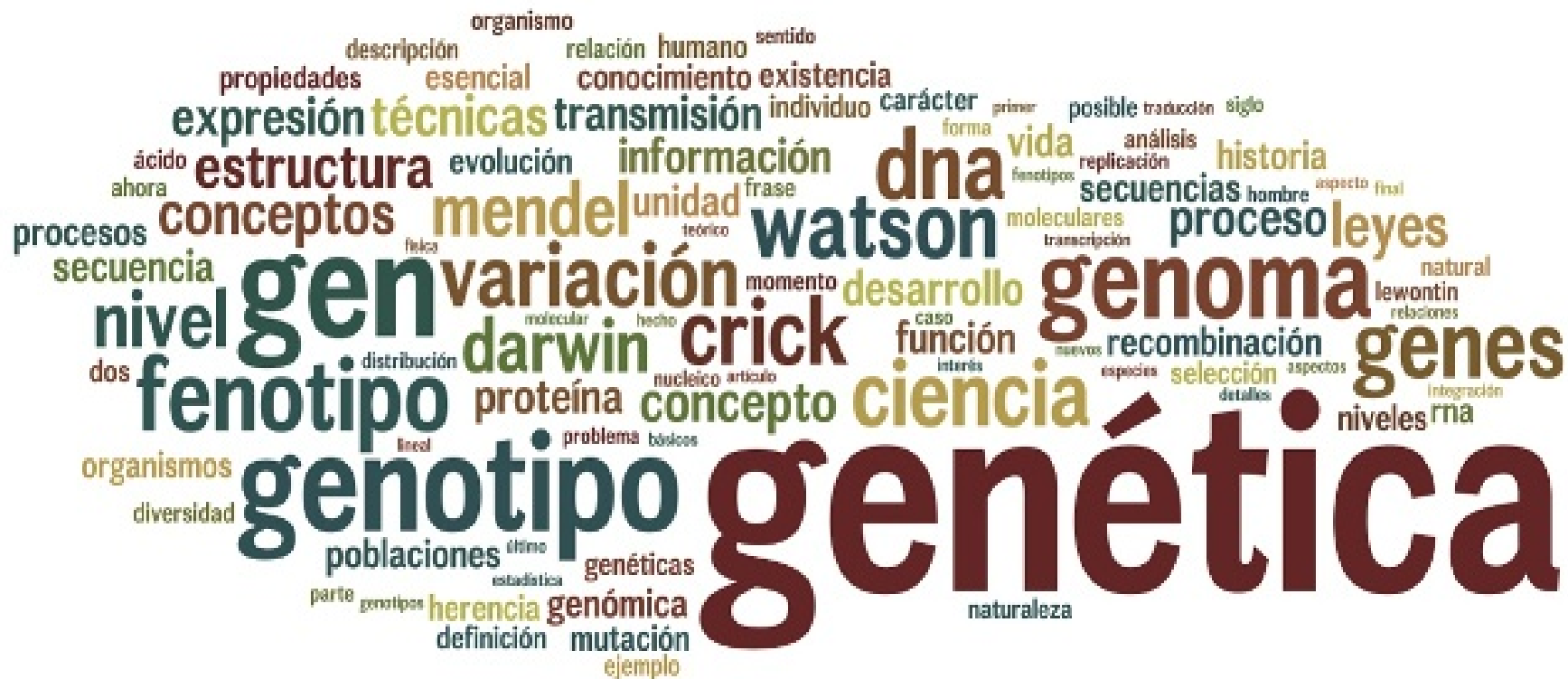


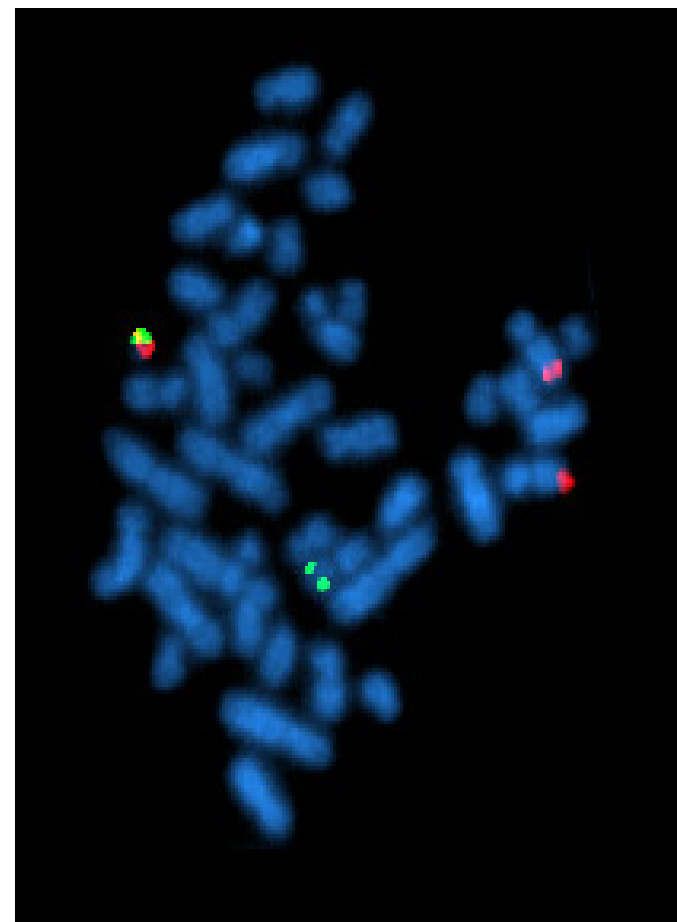
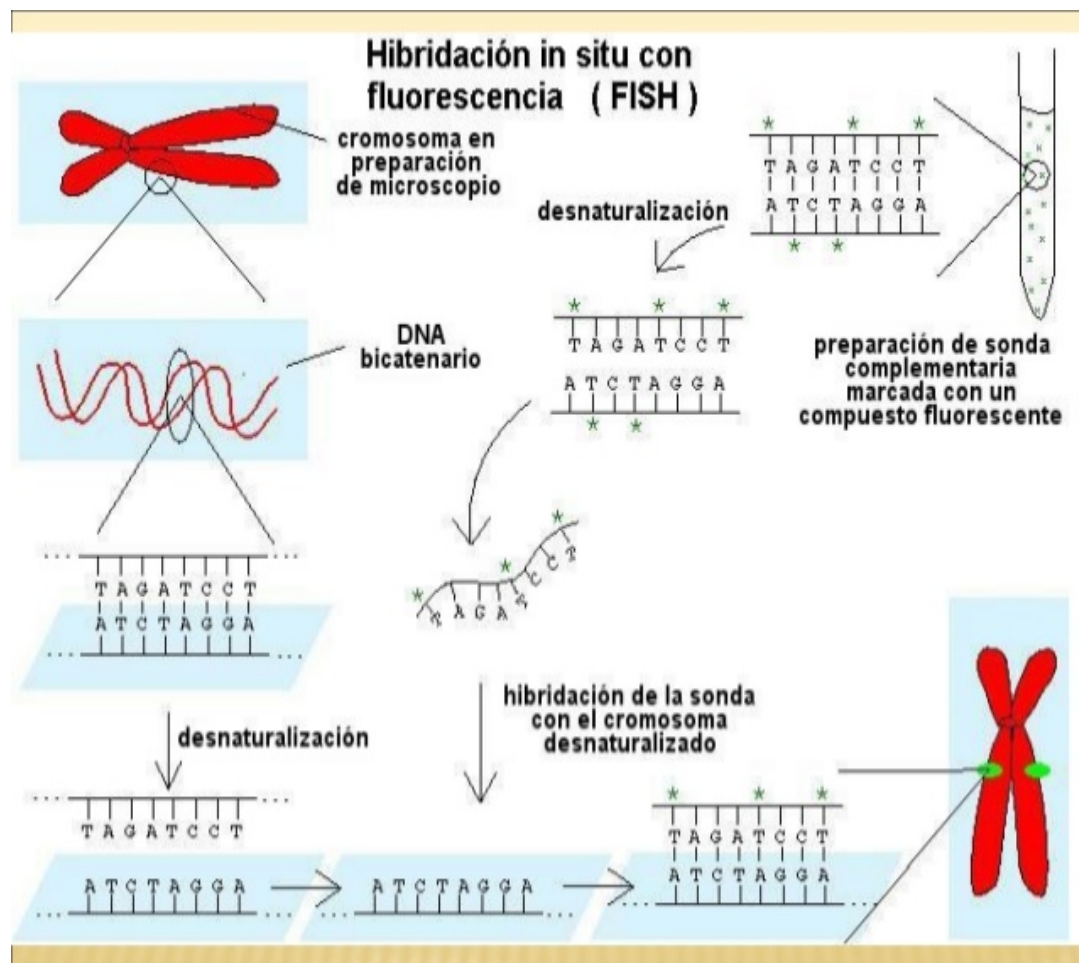
Estudios moleculares



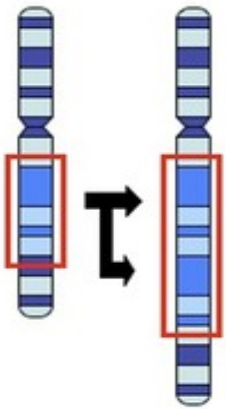
Neoplasias Mieloproliferativas



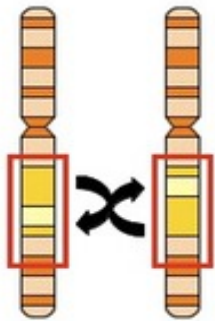




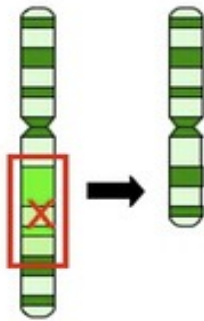
Duplication



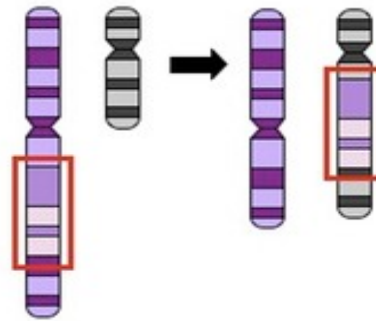
Inversion



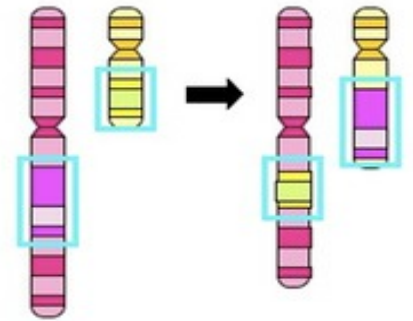
Deletion



Insertion



Translocation

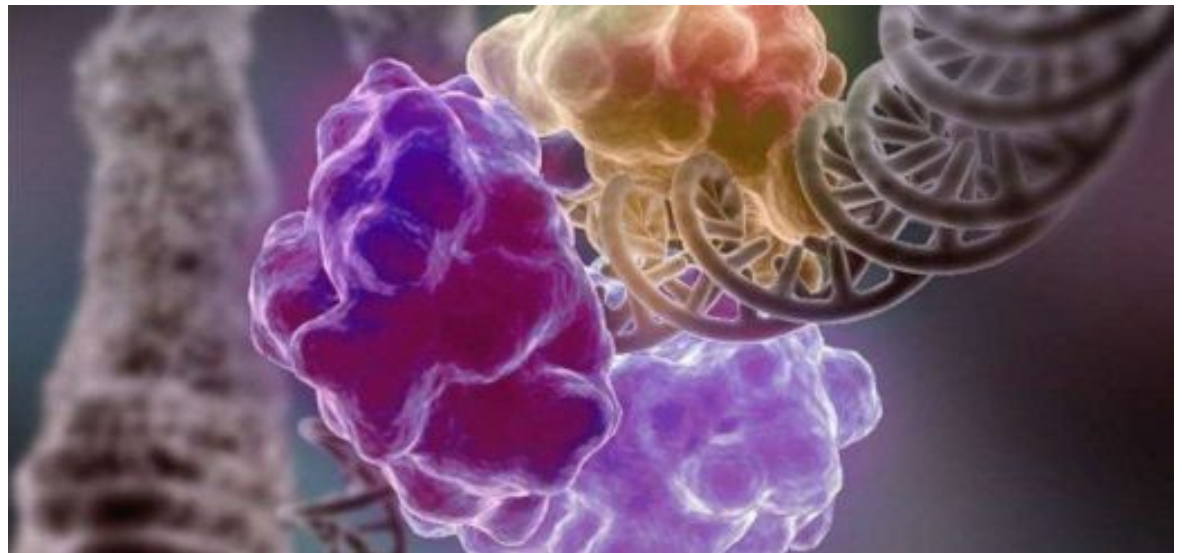
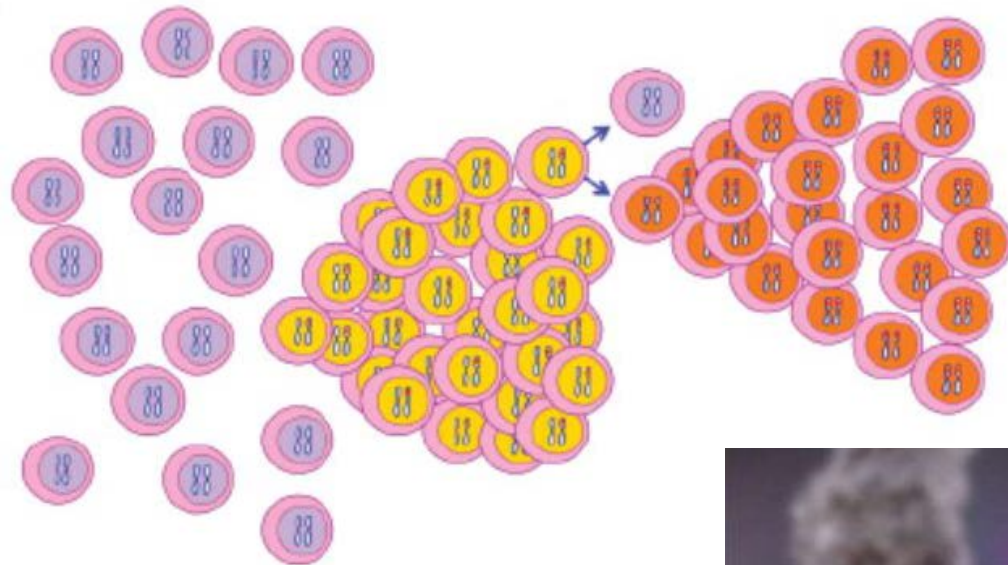


Alteraciones genéticas:

- Cromosoma Philadelphia: LMC
- Alteraciones JAK2 (Cr 9)
- Alteraciones CALR (Cr 19)
- Alteraciones MPN (Cr1)
- CSF3R – gen de la hormona / factor de crecimiento de los neutrófilos. Cr8.
- Otras mutaciones: DNMT3A, c-Kit, ETV6 y un desconocido número final.

**Necesidad de un laboratorio de
citogenética y biología
molecular!!!**

Selección clonal



Características comunes

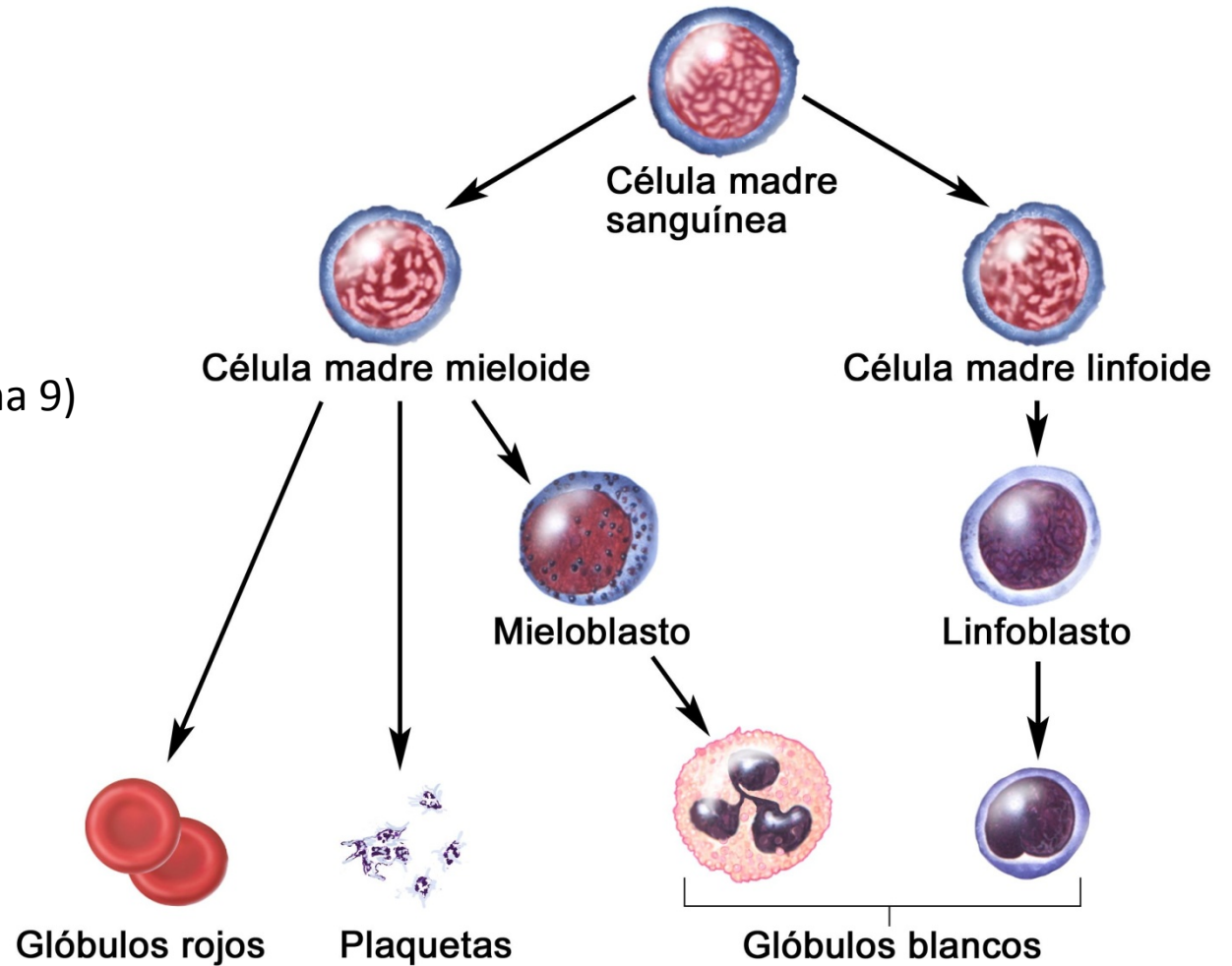
Alteraciones genéticas:

Cromosomas: LMC

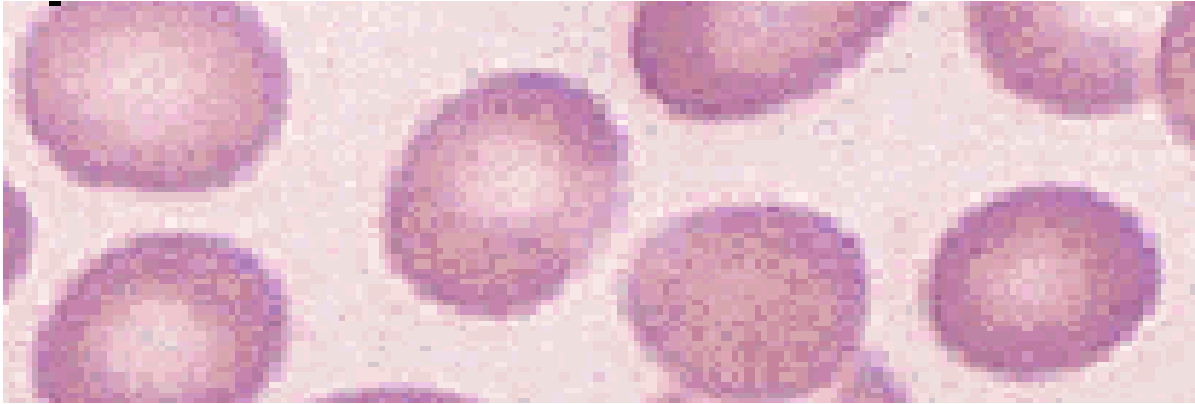
Mutaciones: JAK2 (cromosoma 9)

Síntomas.

Tratamientos.

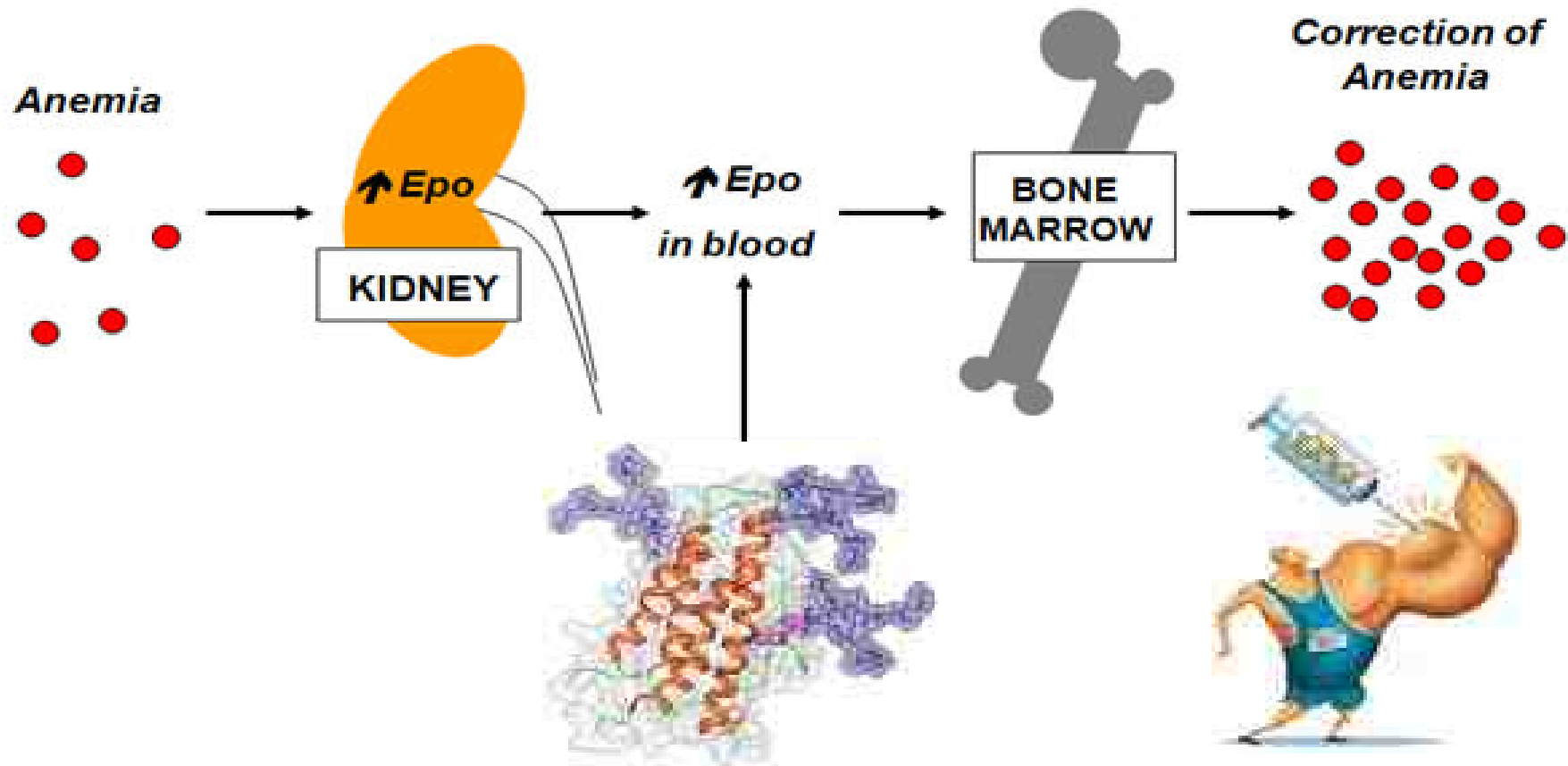


Sangre periférica. Glóbulos rojos

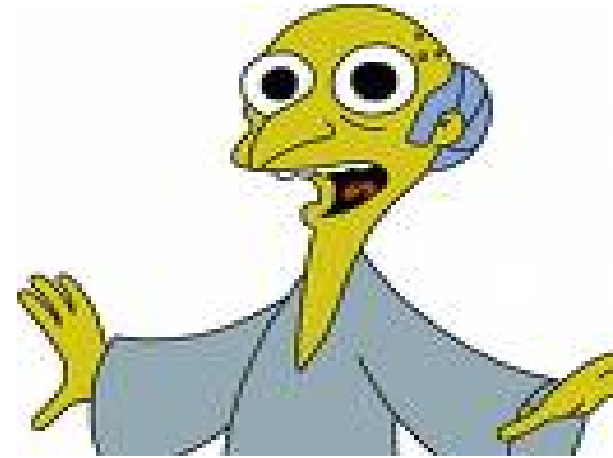
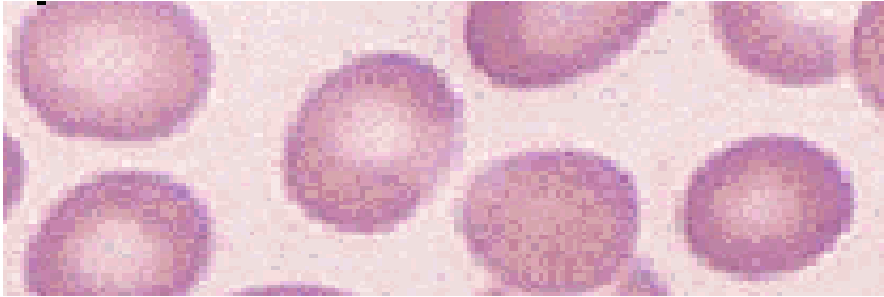


- Los glóbulos rojos (GR) o eritrocitos, son bolsas herméticas que contienen una proteína: Hemoglobina, capaz de transportar oxígeno (O_2) y dióxido de carbono (CO_2) Viven 21 días
- La eritropoyetina (EPO) controla la producción de los GR, se produce mayoritariamente en el riñón y su secreción depende de la cantidad de O_2 que llega a los receptores renales.

Descubrimiento de la eritropoyetina (EPO)



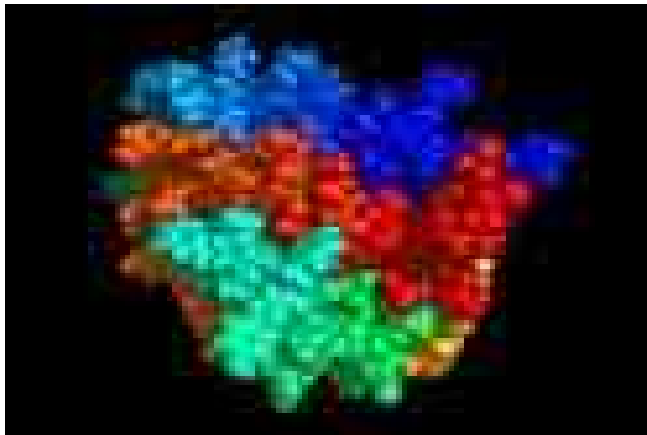
Sangre periférica. Glóbulos rojos



- La disminución del número de glóbulos rojos se llama ANEMIA
- El aumento del número de glóbulos rojos se llama POLIGLOBULIA
- Los valores normales varían con la edad, el sexo, la altura sobre el nivel del mar y las situaciones patológicas

Eritropoyetina (EPO)

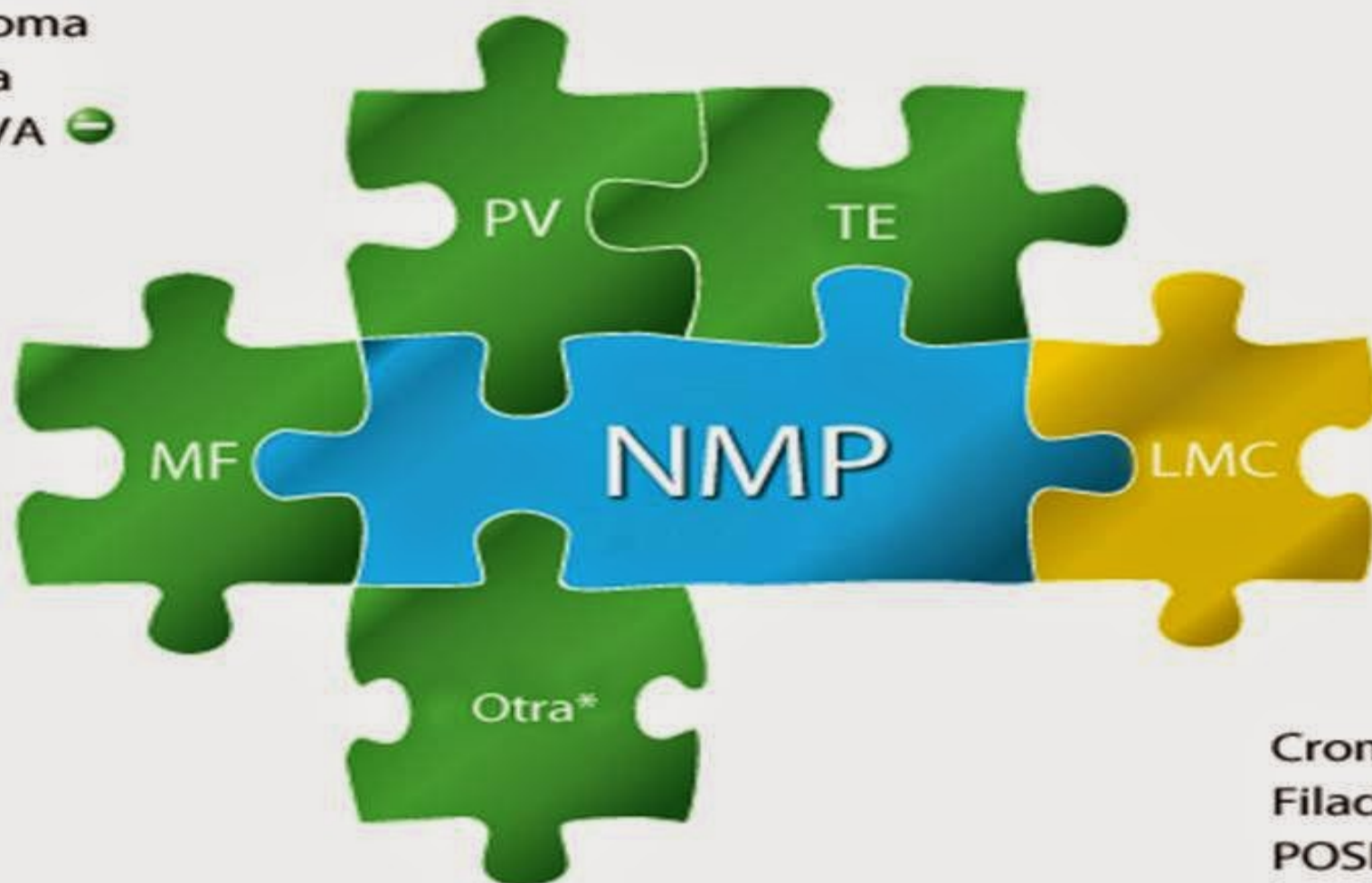
Hasta la década de los 1950s y '60s el descubrimiento es olvidado, hasta que investigadores americanos retoman e identifican con la hormona que regula la producción de glóbulos rojos. Esta proteína ERITROPOYETINA se produce en el riñón y en situaciones de bajo oxigenación se estimula su producción. Así pacientes con problemas respiratorios crónicos o las comunidades que viven muy por encima del nivel del mar tienen permanentemente niveles elevados de EPO



ERITROPOYETINA



Cromosoma
Filadelfia
NEGATIVA 



Cromosoma
Filadelfia
POSITIVA 

-
- *• Leucemia neutrofílica crónica (LNC)
• Leucemia eosinófila crónica (LEC)
• Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC)
• Mastocitosis sistémica

Enfermedades raras:

- En la Unión Europea se considera una enfermedad rara cuando afecta a menos de **5** personas de cada **10.000** habitantes.
- Hay aproximadamente 5.000 – 8.000 enfermedades raras que afectan a **29 millones** de personas.

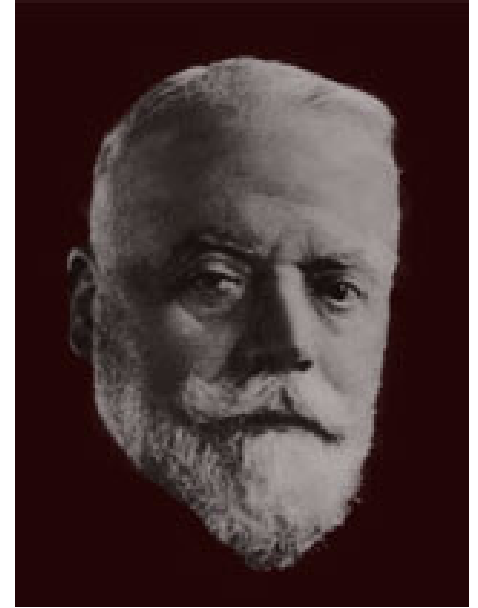
Policitemia Rubra Vera. Enfermedad de Vaquez

La policitemia vera (PV) es una neoplasia mieloproliferativa crónica, caracterizada por la proliferación clonal de células madre de estirpe eritroide.

La PV es la mas frecuente de las NMP (45%)
Incidencia de 0,2 a 2,8 por 100.000 personas/año.
PV se caracteriza por un aumento de la masa de glóbulos rojos, lo que lleva a la hiperviscosidad de la sangre.

Tambien pueden proliferar los glóbulos blancos y plaquetas.

PV afecta algo mas a los hombres que las mujeres y la edad promedio de diagnóstico es entre 60 a 65 años.



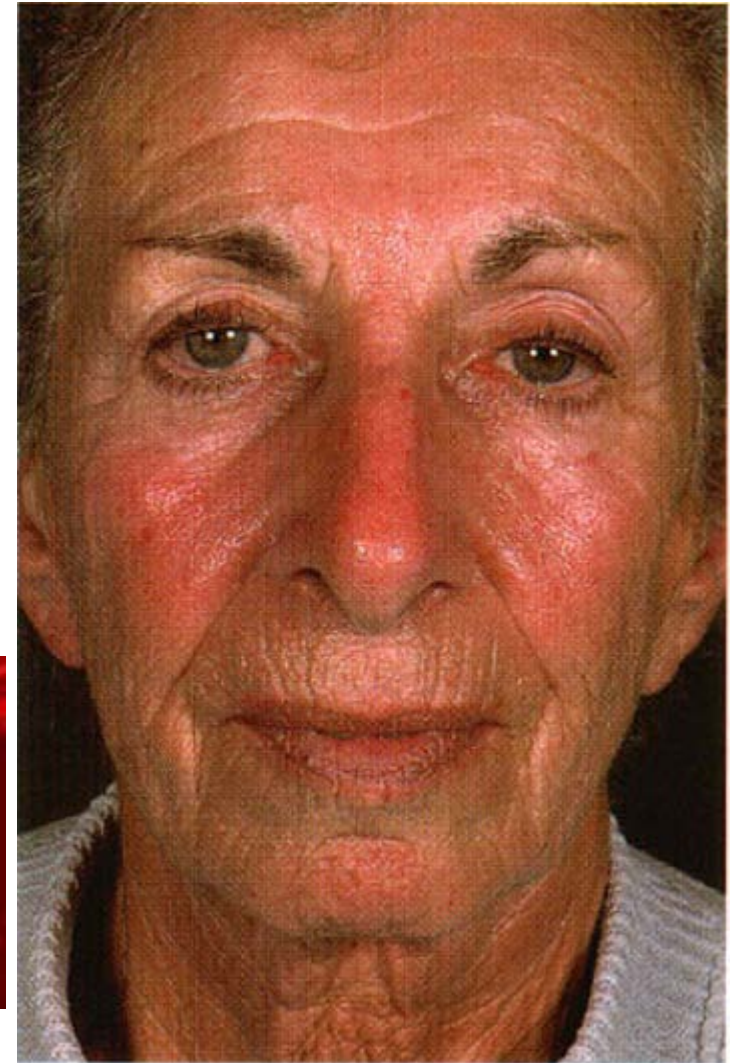
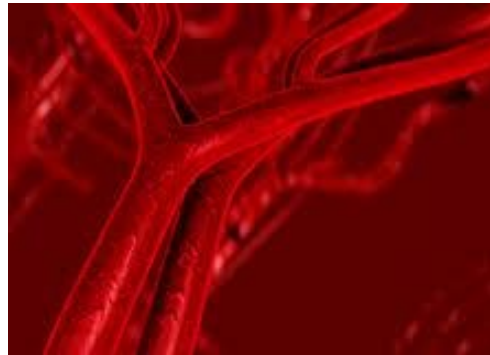
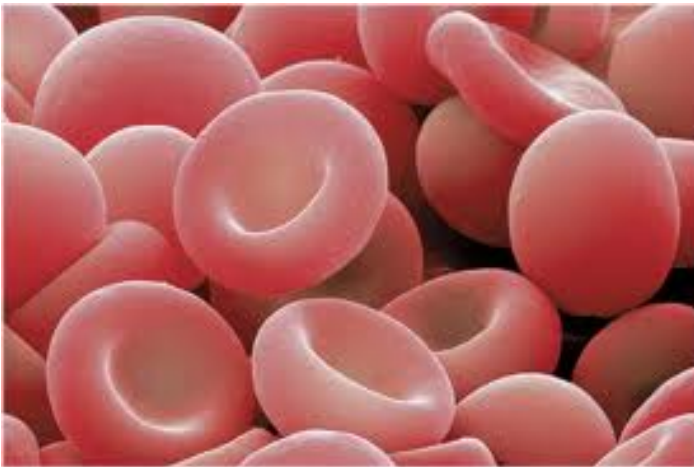
Louis Henri Vaquez (1860-1936)



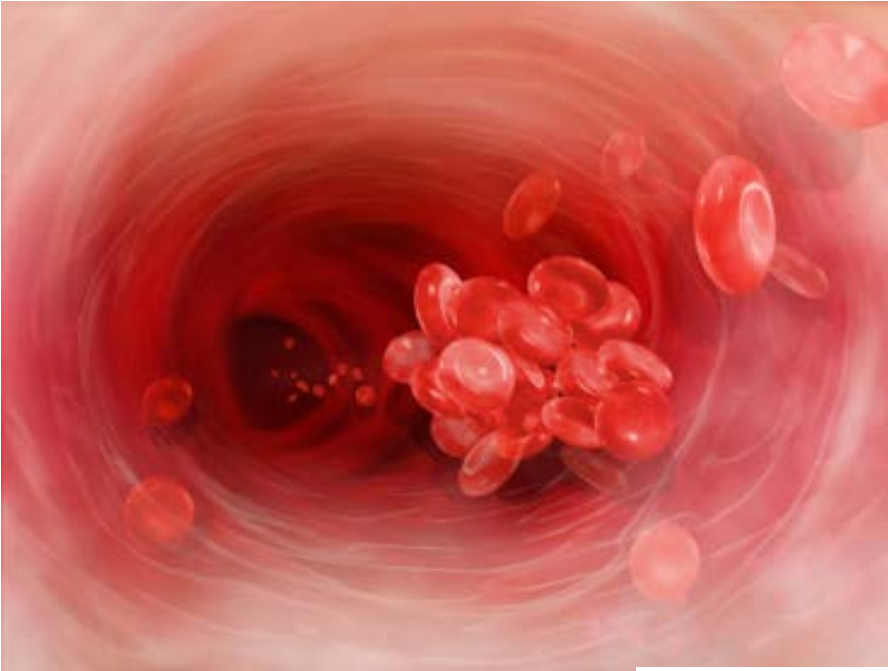
Noviembre 2016

Policitemia Rubra Vera. Enfermedad de Vaquez

Aumenta el riesgo de trombosis y / o sangrado
Hiperplasia de médula ósea, con o sin fibrosis
Síntomas de debilidad
Potencial de progresar a leucemia mieloide aguda secundaria (LAMs)



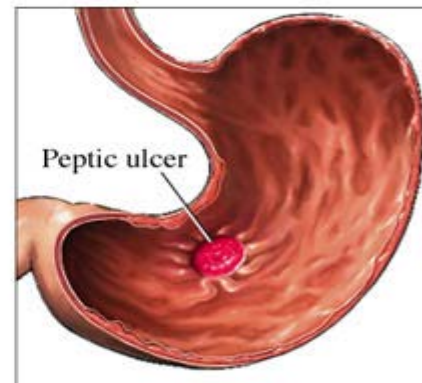
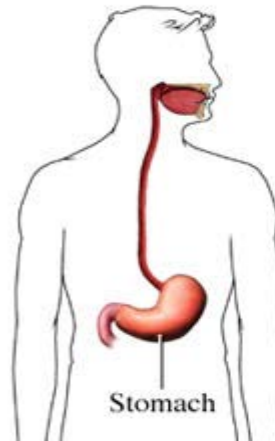
Policitemia Rubra Vera



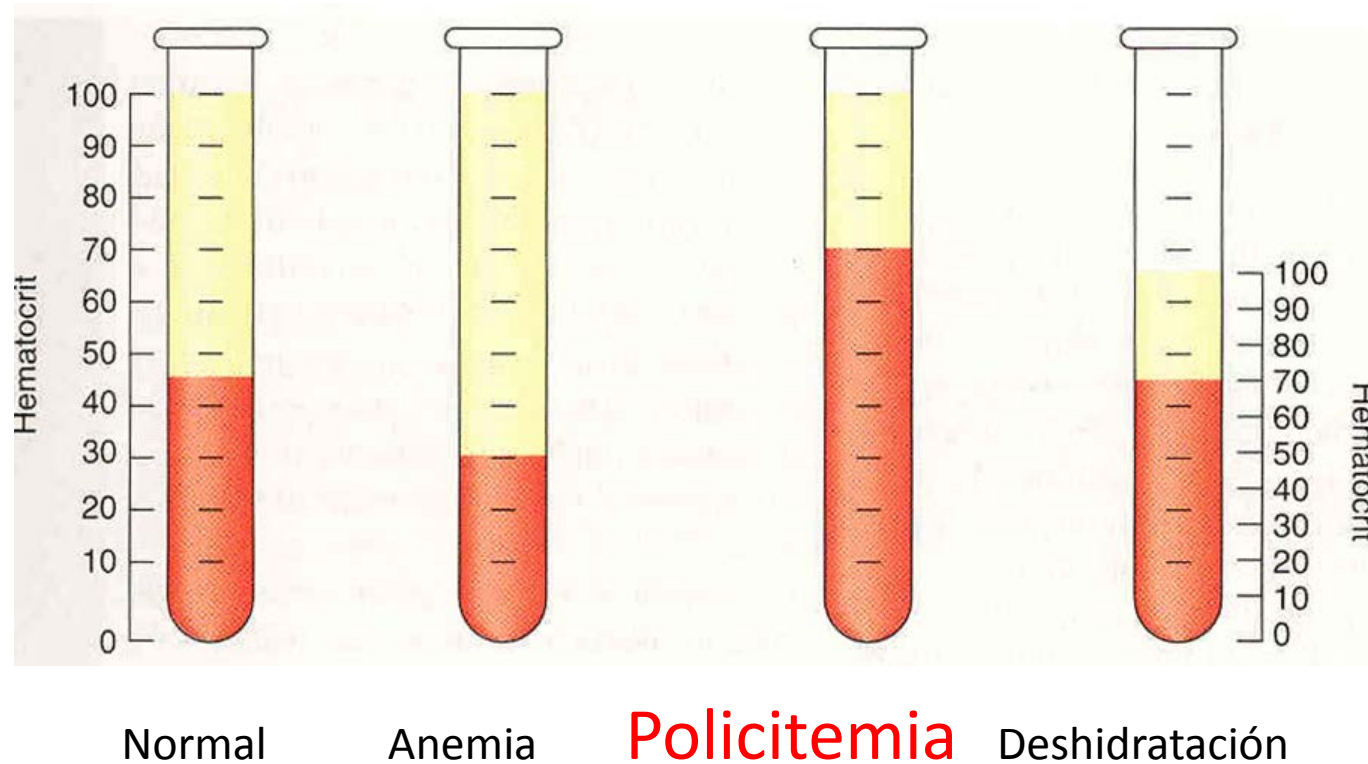
Bazo normal



Esplenomegalia



Policitemia Rubra Vera



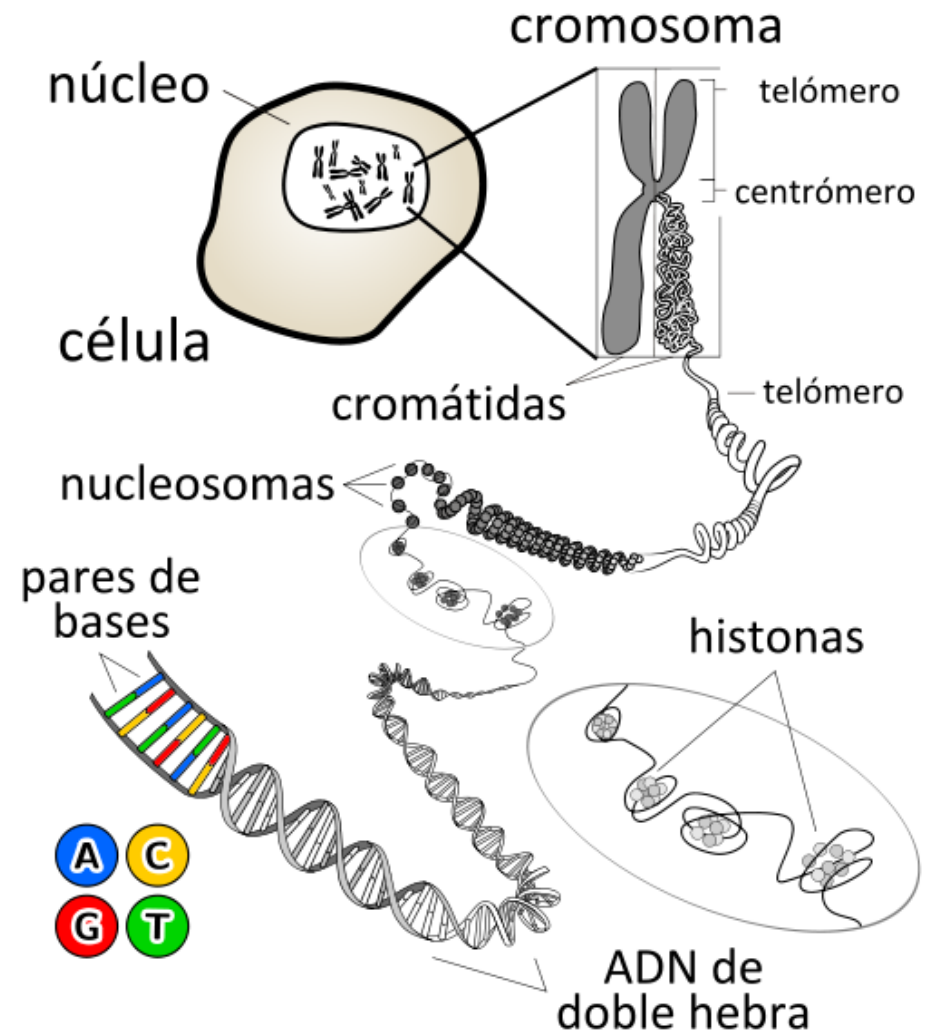
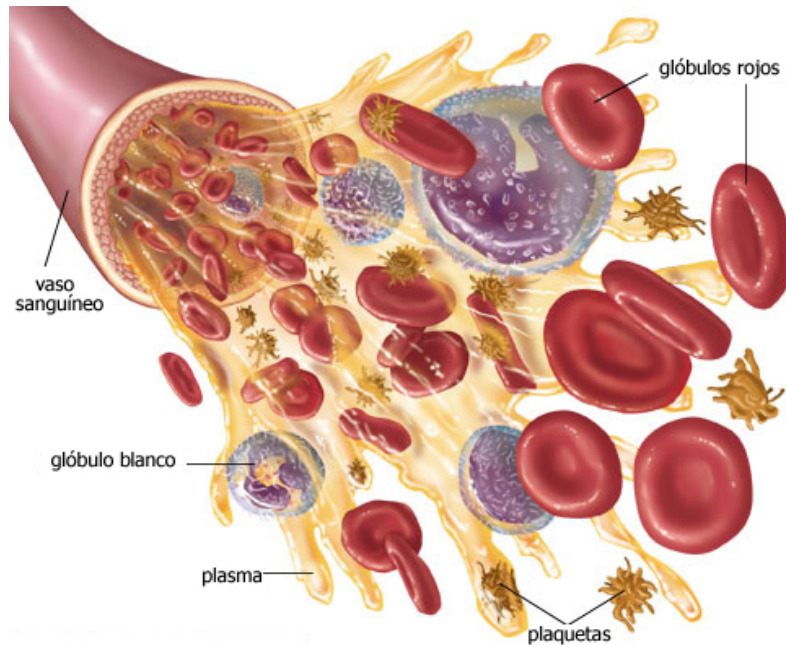
Leucocitos
Plaquetas
Vitamina B12
Ac Urico



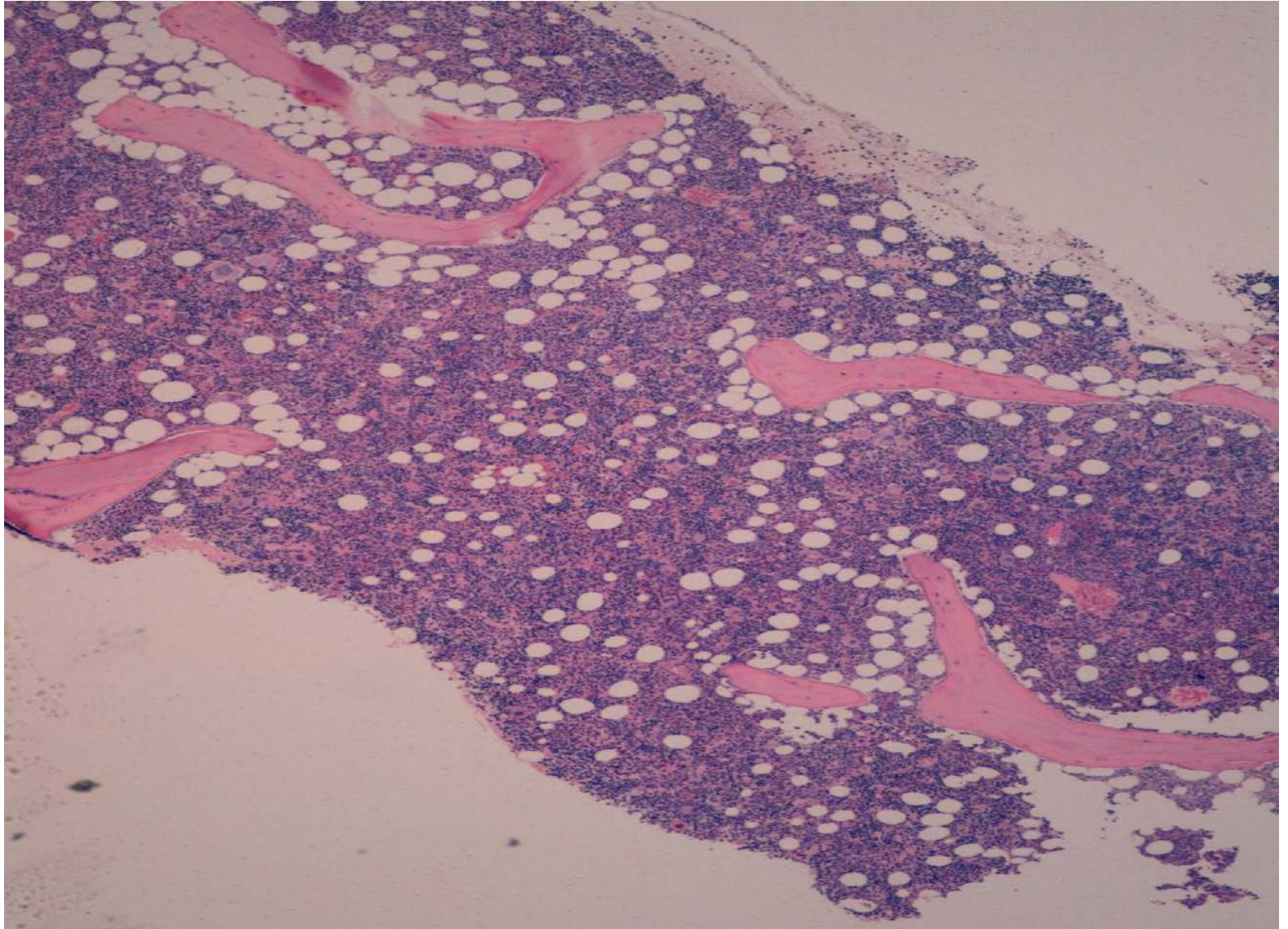
Hierro
Ferritina



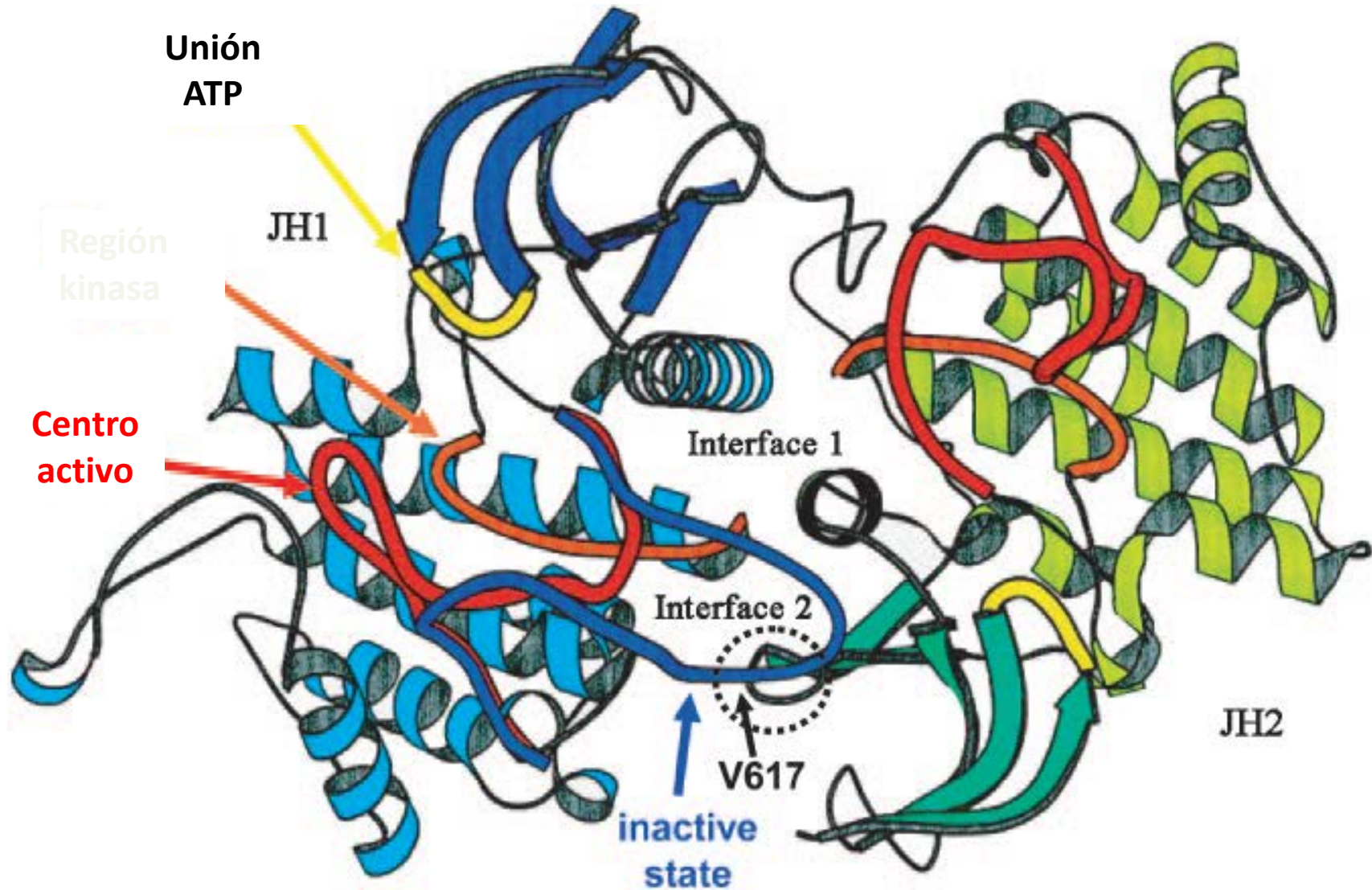
Policitemia Rubra Vera



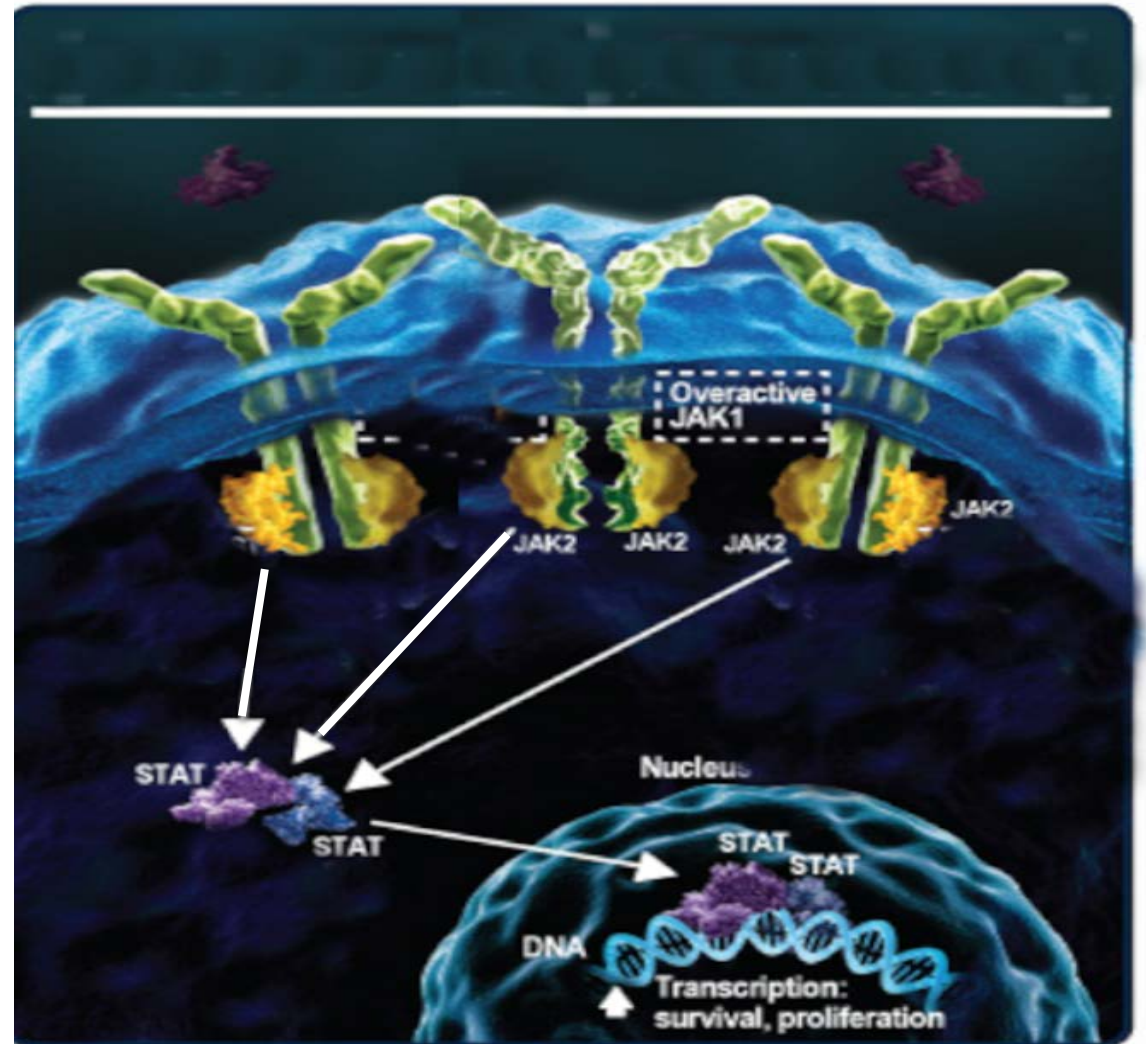
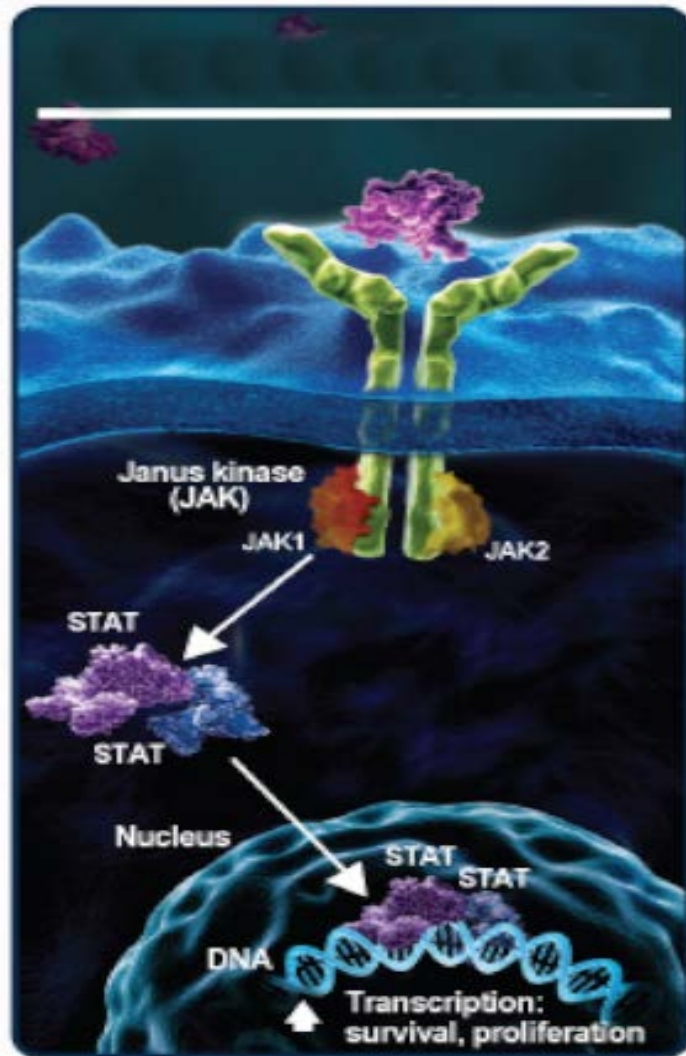
Policitemia Rubra Vera



Policitemia Rubra Vera. JAK2

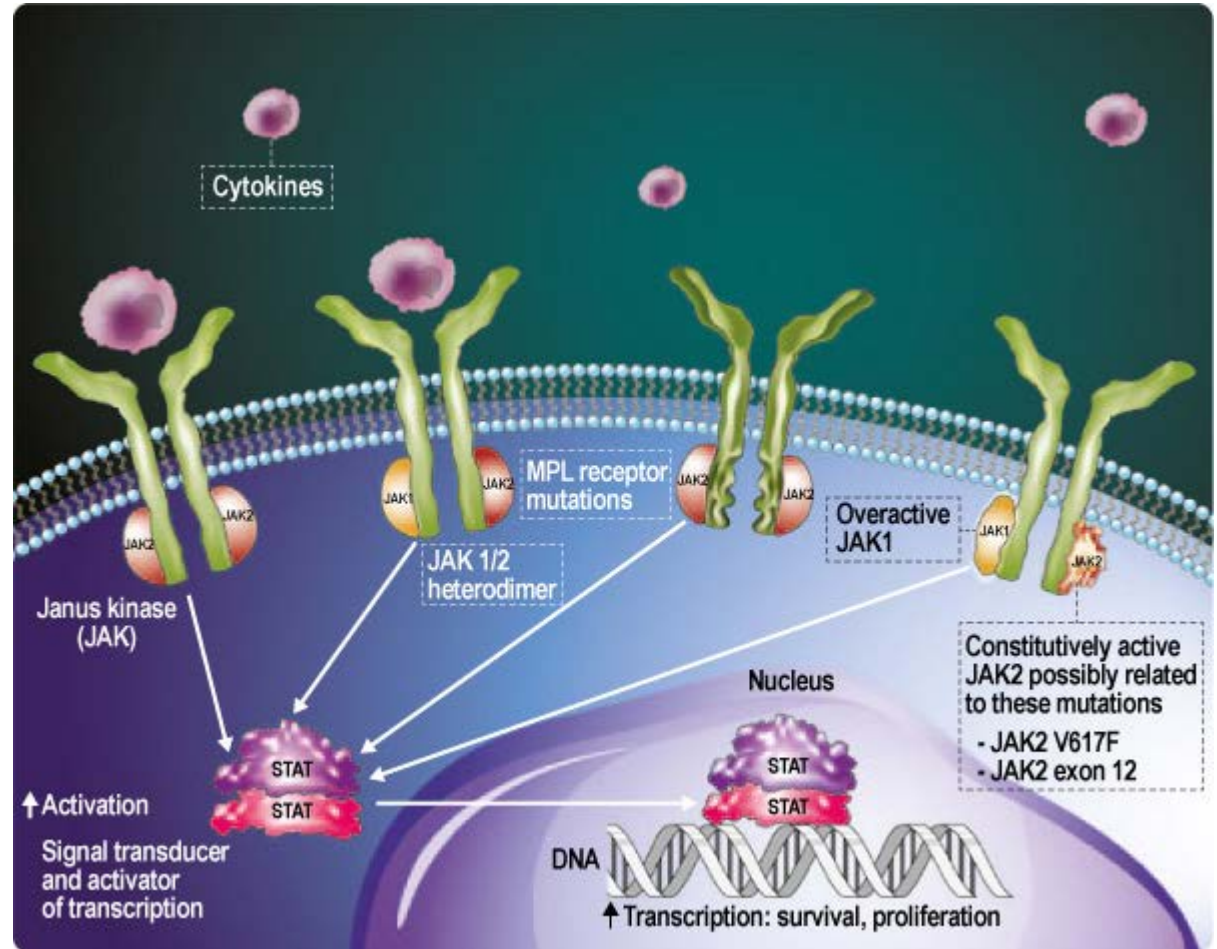
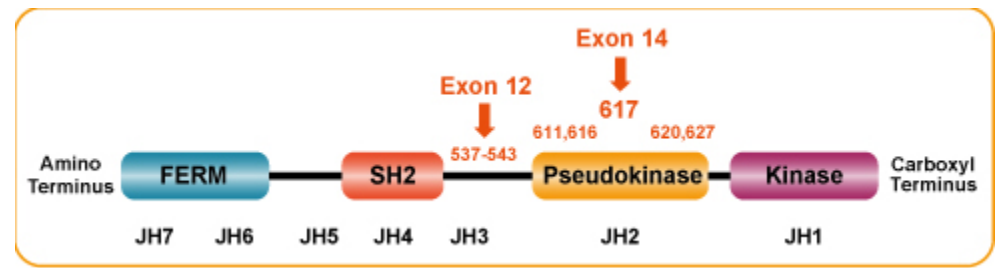


Policitemia Rubra Vera. JAK2

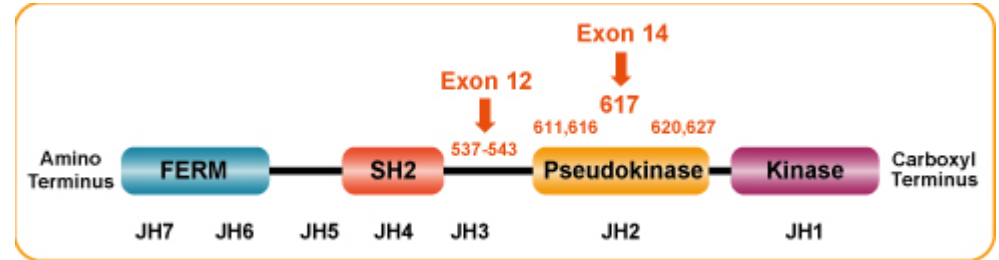


JAK2. Funciones

- Es una proteína con actividad enzimática que está vinculada a la producción anormal de varios tipos de células de la sangre.*



JAK2. Funciones



- Las neoplasias mieloproliferativas surgen de la médula ósea y más del 50 % de los pacientes con este trastorno tienen la mutación JAK2 y sufren de una producción excesiva de glóbulos rojos, plaquetas o tejido fibroso.

Policitemia Rubra Vera. Tratamiento



Policitemia Rubra Vera

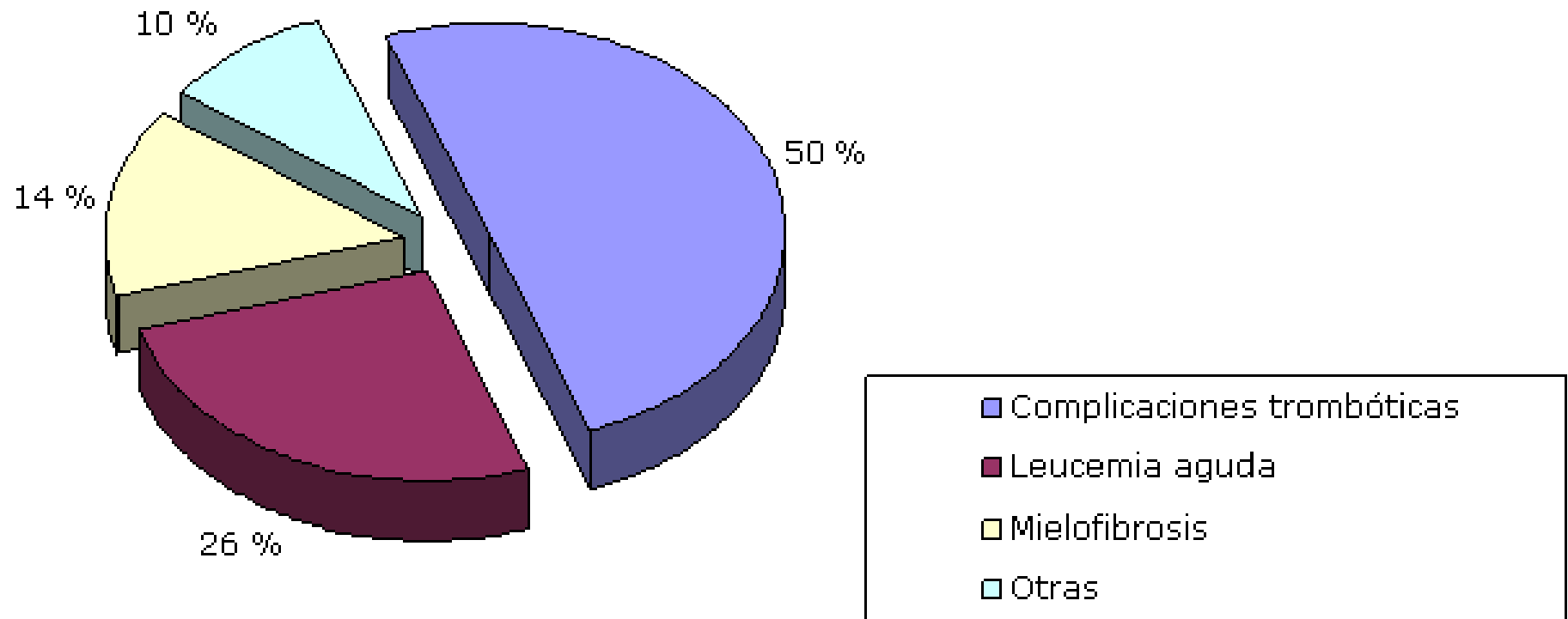


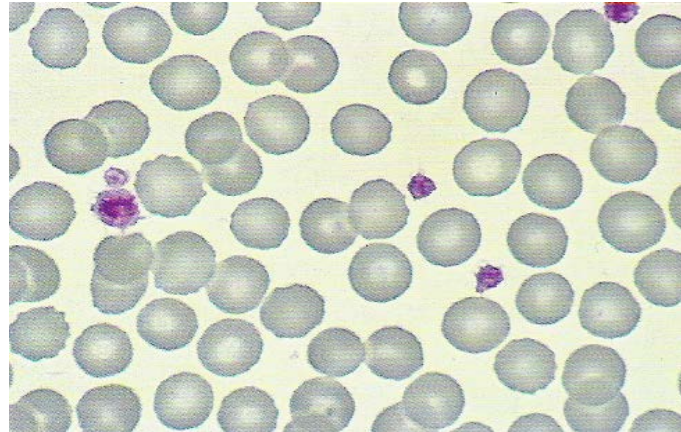
Fig. 2. Causas de muerte en los pacientes con policitemia Vera.

Trombocitemia Esencial

- Descrita por Epstein y Goedel en 1934
- En el 40-50% de los casos se ha encontrado la mutación JAK 2 V617F, o mutaciones funcionalmente similares



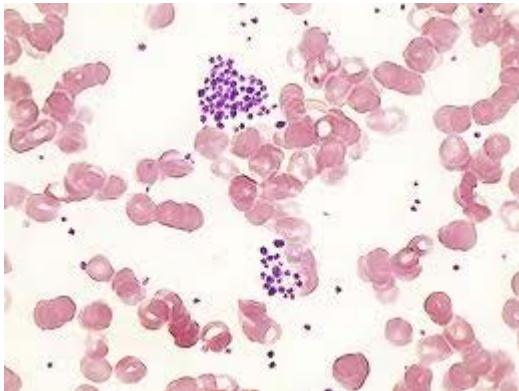
Sangre periférica. Plaquetas



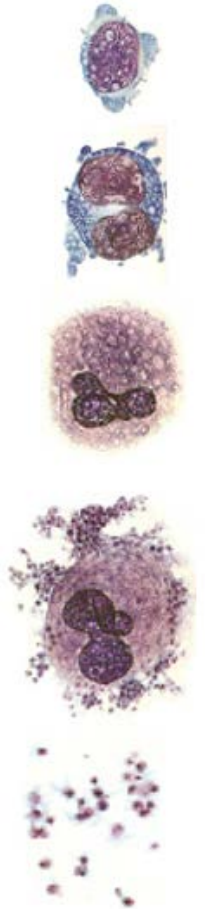
- Son pequeñas partículas anucleadas, que intervienen en el proceso de la coagulación.
- El descenso del número de plaquetas se llama TROMBOCITOPENIA.
- El aumento del número de plaquetas se llama TROMBOCITOSIS.

Trombocitemia Esencial

- Enfermedad crónica
- Esperanza de vida normal
- Riesgo de complicaciones
- Se diagnostican 3 casos/100.000h/año
- Aparece generalmente entre los 40-60años
- 1 de 4 tienen menos de 40 años



megacariocito



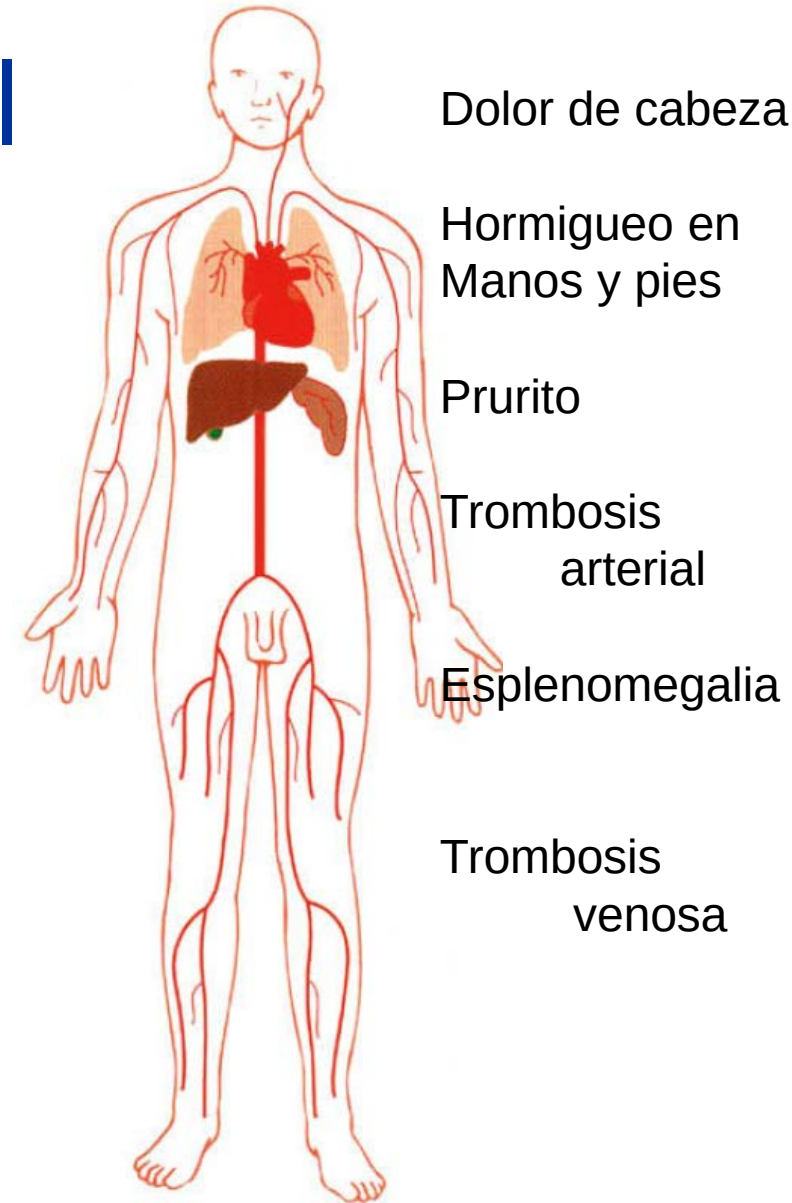
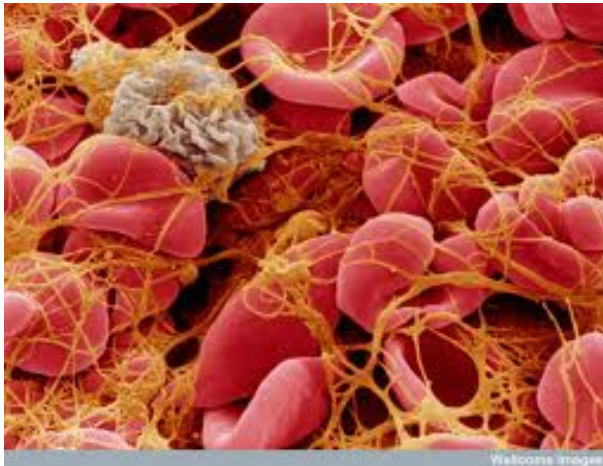
plaquetas

Mutaciones

Gen	PV	TE	MF
<i>JAK2V617F</i>	95-97	60	60
<i>JAK2 exón12</i>	1-2	0	0
<i>MPL</i>	0	3-5	5-10
<i>CALR</i>	Infrecuente	30	23-35
<i>LNK/SH2B3</i>	1	3-6	3-6
<i>CBL</i>	Infrecuente	Infrecuente	5-10
<i>TET2</i>	10-20	5	10-20
<i>IDH1/IDH2</i>	Infrecuente	Infrecuente	6
<i>DNMT3A</i>	5-10	1-5	5-10
<i>IKZF1</i>	Infrecuente	Infrecuente	Infrecuente
<i>ASXL1</i>	2-5	2-5	13-20
<i>EZH2</i>	1-3	1	5-10
<i>SF3B1</i>	Infrecuente	3	4-7
<i>SRSF2</i>	Infrecuente	Infrecuente	17

Trombocitemia Esencial

- No tiene síntomas
- Hallazgo casual en el 50%
- No se trata si plaquetas < de 1 millón en sangre y no hay factores de riesgo cardiovascular



Noviembre 2016

Trombocitemia Esencial. Factores de riesgo

■ Alto riesgo:

- edad >60
- Antecedentes de trombosis o hemorragias
- Plaquetas >1,5 millones en sangre

■ Riesgo intermedio

- Edad: 40-60
- Hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, tabaco
- Plaquetas 1-1,5 millones en sangre
- Historia familiar de trombosis

■ Bajo riesgo:

- <45 años, no historia familiar de trombosis, no factores de riesgo cardiovascular.

Trombocitemia Esencial. Prevención de complicaciones

- Dejar de fumar. Disminuir consumo de tabaco y alcohol
- Controlar hipertensión e hipercolesterolemia
- Vida sana: aumentar consumo de vegetales, pescado, aves, cereales. Evitar exceso de grasas
- Controlar peso y hacer ejercicio físico

Trombocitemia Esencial. Tratamiento



Trombocitemia Esencial. Pronóstico

- Mediana de supervivencia superior a los 20 años
- Trombosis y hemorragia son las mayores causas de morbi-mortalidad
- Pueden transformarse a leucemia aguda

Trombocitosis. Causas

■ Reactivas:

- Falta de hierro
- Hemorragias
- Hemólisis
- Traumatismos. Postoperatorio
- Infección. Inflamación
- Tumores
- Falta del bazo

■ Primarias:

- Trombocitemia esencial
- Otras neoplasias mieloproliferativas.

Trombosis

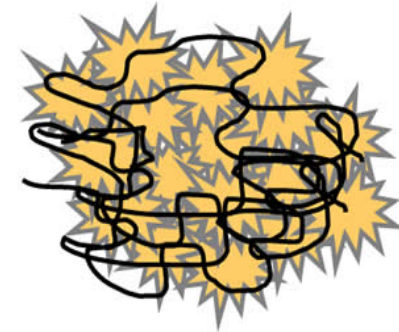
Trombo: agregado de plaquetas y fibrina

Bloqueo del flujo sanguíneo, provocando complicaciones graves incluso la muerte.

Las complicaciones mas graves son el IAM y el ACVA.

Son la causa mas frecuente de muerte y discapacidad en el mundo desarrollado.

Disponemos de una variedad de medicamentos útiles para prevenir y tratar la trombosis y hay otras nuevas.



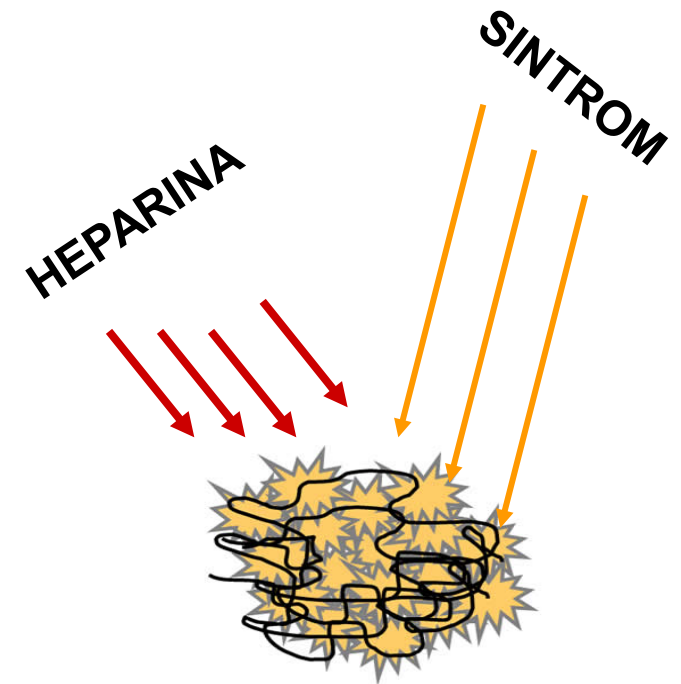
Trombosis

1940

Anticoagulantes:

HEPARINA descubierta por casualidad en 1916 por un estudiante de Medicina de la Universidad Johns Hopkins que investigaba proteínas productoras de coágulos extraídas del hígado y corazón del perro.

En 1939, un bioquímico de la Universidad de Wisconsin descubrió los dicumarínicos (**SINTROM**) en una variedad de trébol que le llevó un granjero porque su mejor toro había muerto al comer de esa planta.



Noviembre 2016

Trombosis

Anticoagulantes:

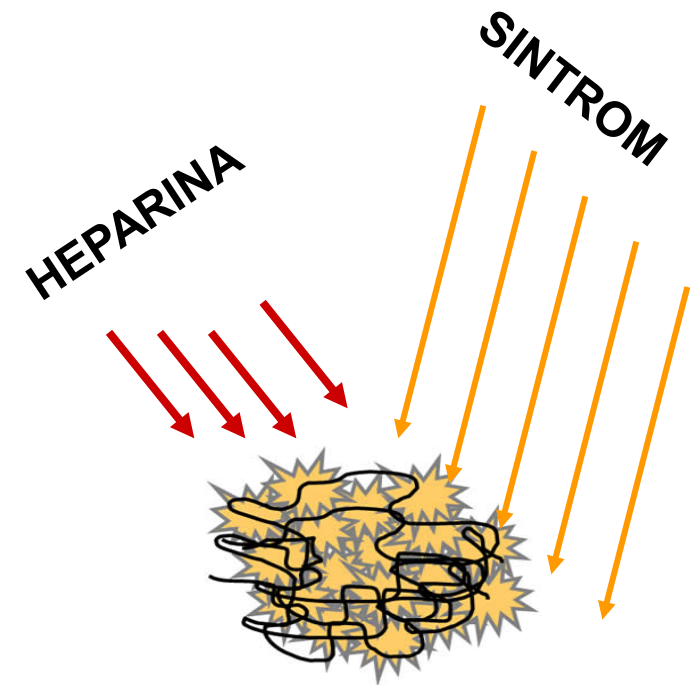
En 1970s, se sintetizan las heparinas de bajo peso molecular (**HBPM**), administradas por vía subcutánea mantienen anticoagulación constante y no requieren control.

Otros anticoagulantes sintéticos:

Bivalirudin, una molécula sintética basada en la estructura de la hirudina (sustancia anticoagulante de las sanguijuelas).

Otras drogas de diseño más reciente que inhiben factores únicos de coagulación, administradas por vía oral y que no requieren control, ya están disponibles.

1940



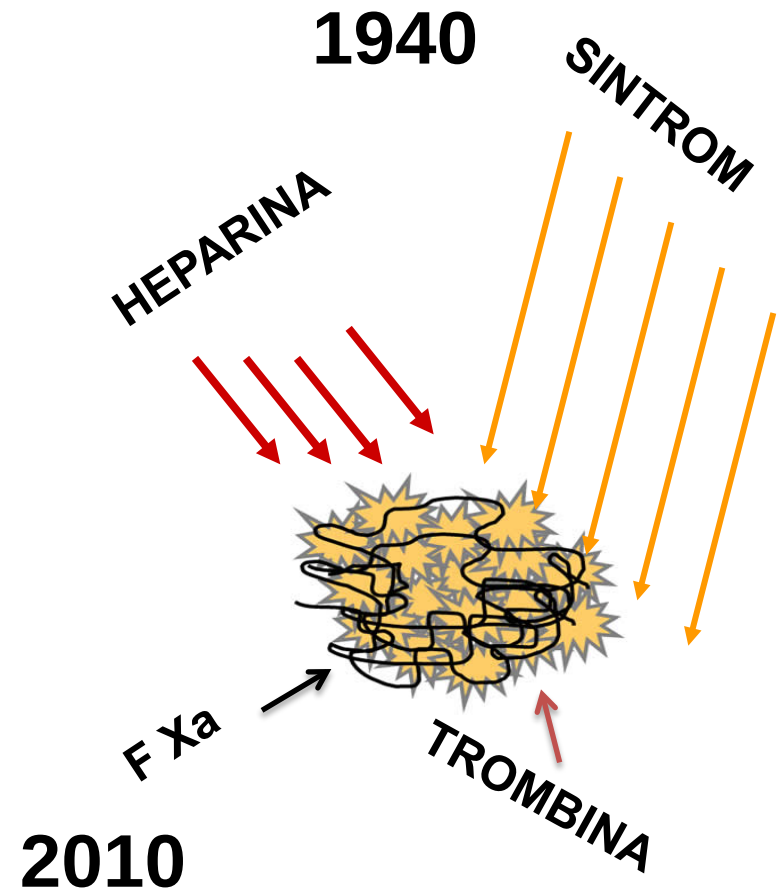
Noviembre 2016

Trombosis

Anticoagulantes:

Otras drogas de diseño más reciente que inhiben factores únicos de coagulación, administradas por vía oral y que no requieren control. El **Rivaroxaban** es un antagonista competitivo reversible del factor X activado

El **Davigatran** es un antagonista competitivo reversible de la trombina



Trombosis

Antiplaquetas:

Desde 1960s, se conocen las propiedades de la aspirina para alterar la agregación plaquetaria y prevenir el riesgo de IAM y ACVA.

En 1980, se demostró que la Aspirina a dosis muy bajas bloquea la producción de sustancias que inducen la agregación.

Otros fármacos como:

clopidogrel, dipyridamol y abciximab son inhibidores potentes.

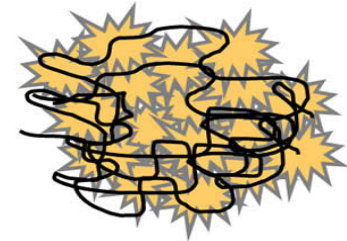
El impacto de estos fármacos sobre la salud de la población general es muy elevado.

La heparina ha hecho posible la cirugía cardíaca y la diálisis.

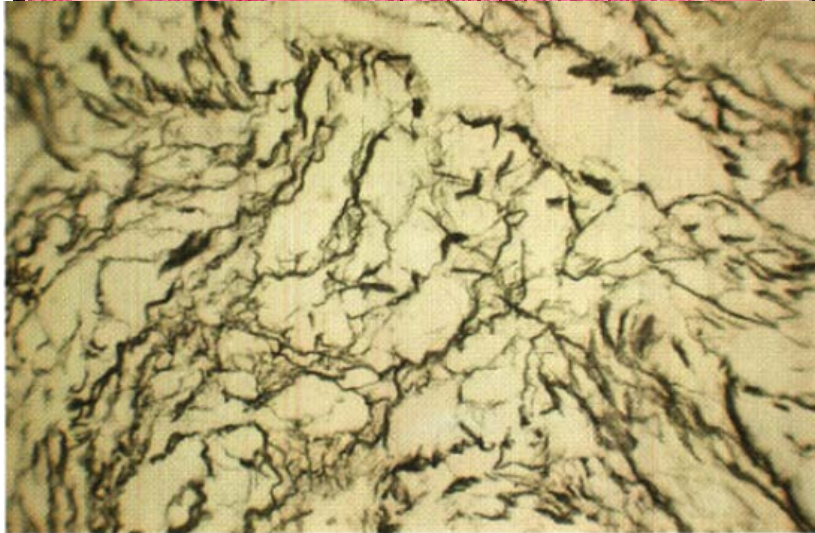
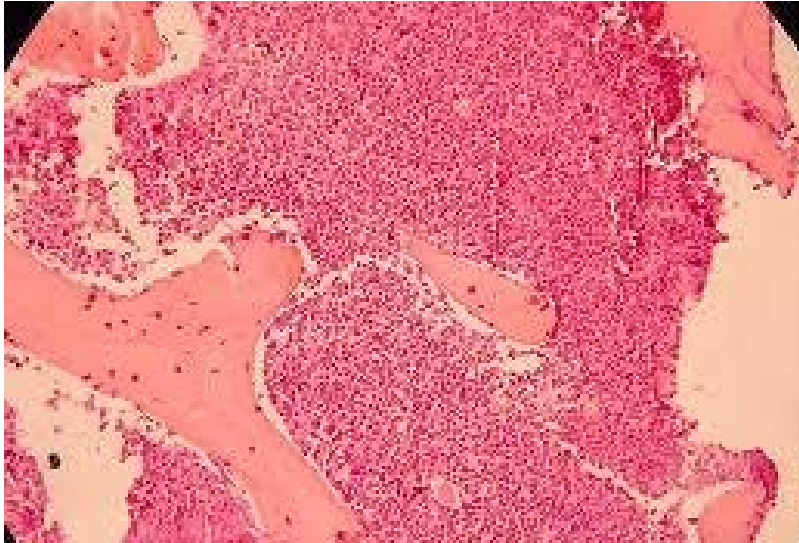
La anticoagulación en postoperatorio o traumas ha reducido el riesgo de trombosis venosa y embolismo pulmonar en un **70%**.

Los anticoagulantes orales reducen significativamente la muerte por IAM y ACVA en pacientes con fibrilación auricular.

ASPIRINA



Mielofibrosis



Dolor de cabeza
Visión borrosa
Enrojecimiento facial.

Sudoración

Prurito

Indigestión

Artralgias

Conjuntivas rojas

Plétora

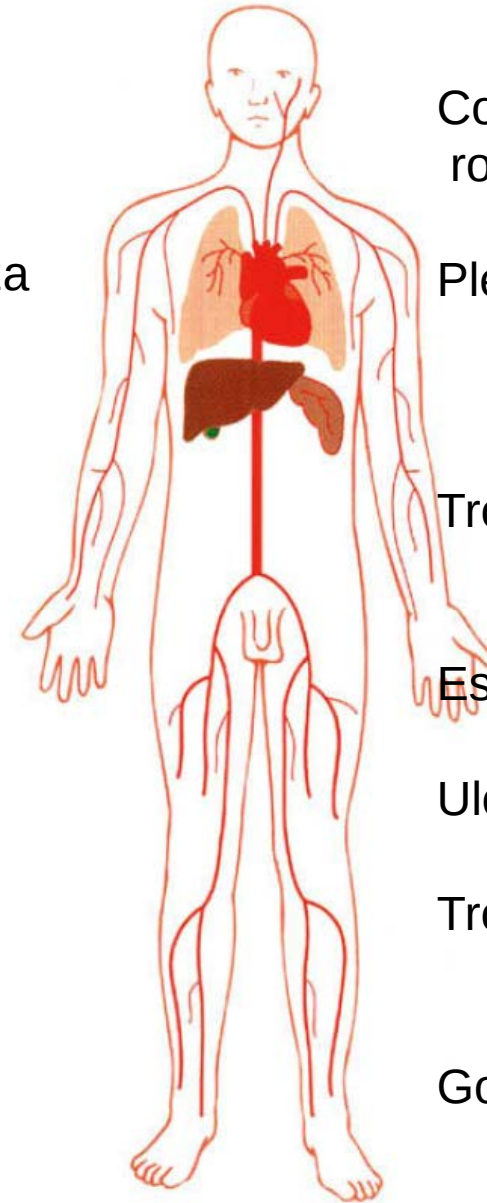
Trombosis arterial

Esplenomegalia

Úlcera péptica

Trombosis venosa

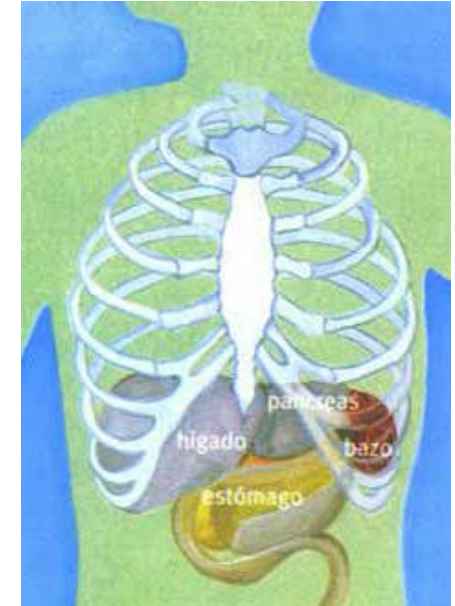
Gota



Noviembre 2016

Mielofibrosis

- Mieloesclerosis
- Metaplasia agnogénica
 - Aumento del tamaño del bazo.
 - Hemopoyesis extramedular
 - Precursores en sangre periférica
 - Aumento de las fibras de colágeno en médula ósea



Mielofibrosis

- Enfermedad crónica
- Enfermedad muy rara
- Se diagnostica 1 caso/300.000h/año
- Aparece en >50años
- Se ha observado la mutación en JAK 2 (V617F) en el 50% de los casos y en el 4% mutaciones somáticas activadoras del MPL (MPL W515K/L)
- Fibrosis

Mielofibrosis

Los pacientes pueden estar asintomáticos durante algunos años. Puede ser hallazgo casual por anemia o esplenomegalia.

Cansancio y debilidad (secundaria a la anemia) son los motivos de consulta mas frecuentes.

Otros síntomas sangrado inusual.

Sensación de saciedad temprana, con pérdida de peso, y distensión abdominal debido a la esplenomegalia.

Tambien pueden tener síntomas generales: dolor de huesos, sudoración nocturna y fiebre.

Mielofibrosis

Esplenomegalia masiva

La hipertensión portal y hepatomegalia

Infecciones

Hiperuricemia (puede dar cálculos renales) / la
gota

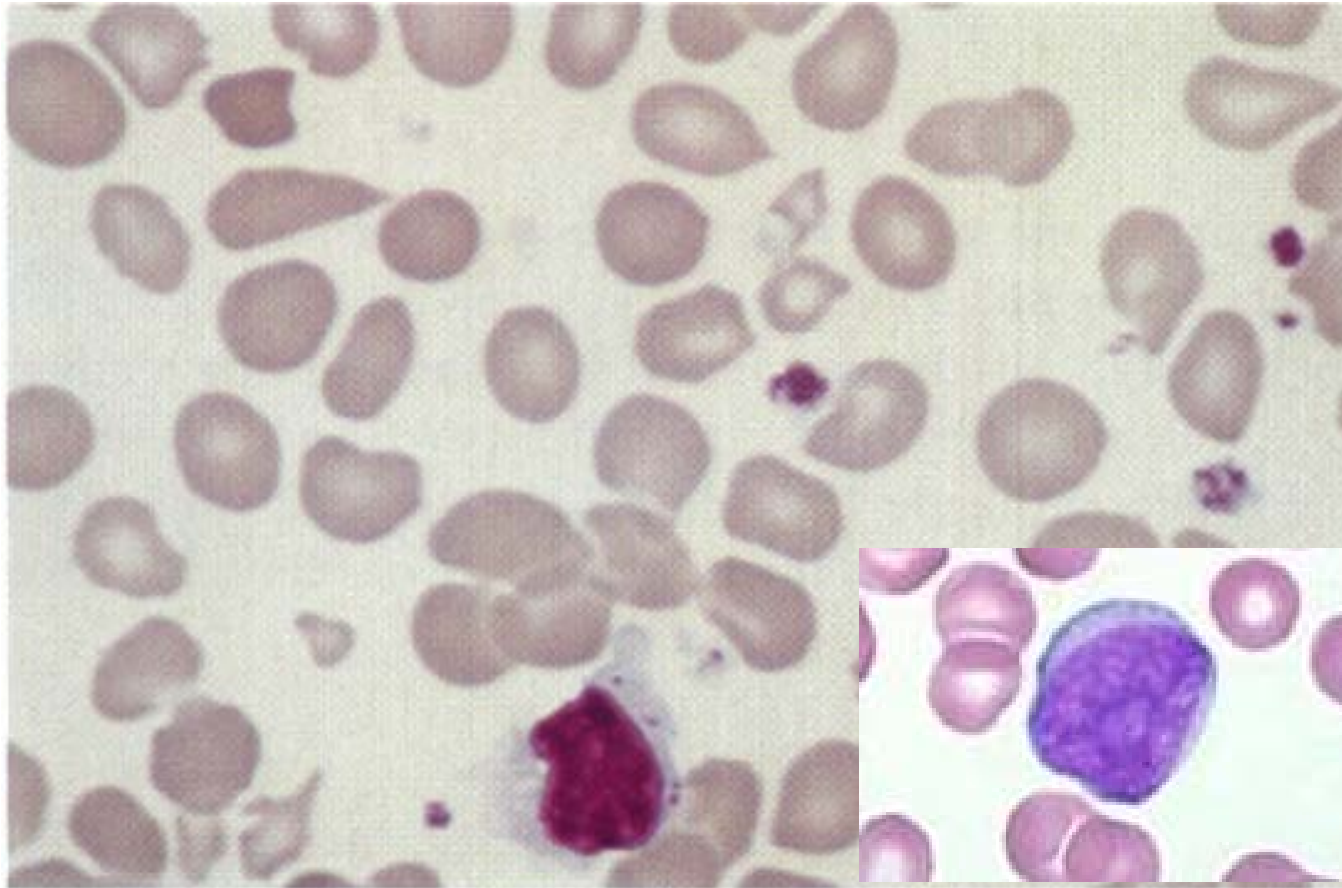
Caquexia

Amiloidosis

Mielofibrosis

- Causa desconocida
- Proliferación reactiva de las células del estroma
- La tercera parte de los pacientes han sufrido antes una PV o una TE
- Aparece en >50años
- Afecta a los dos sexos por igual

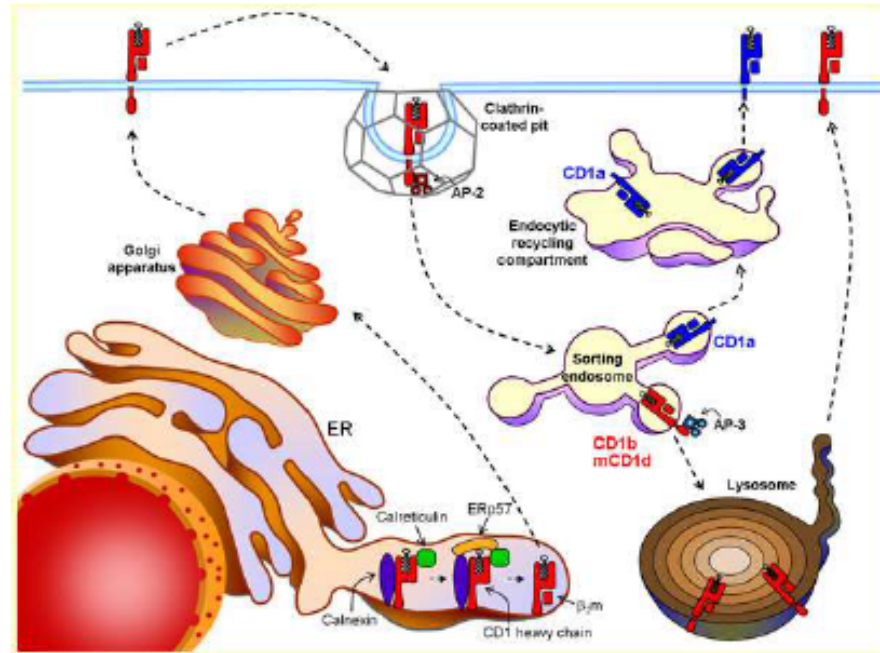
Mielofibrosis. Sangre periférica

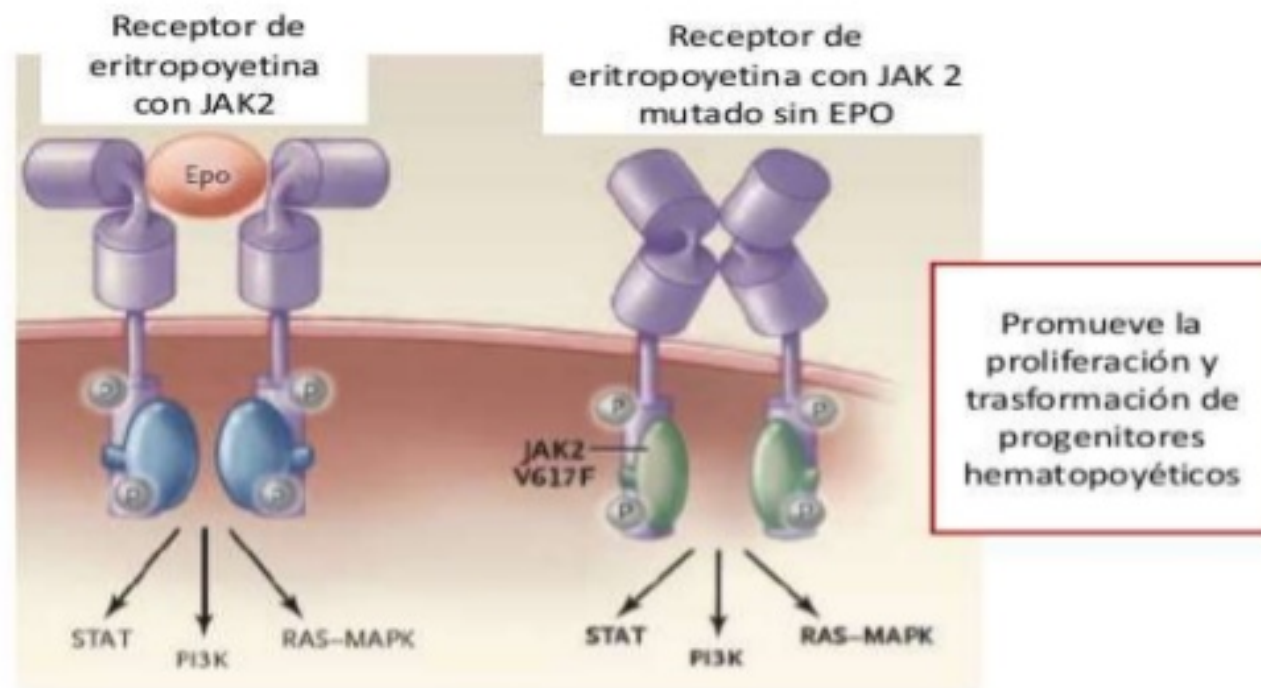


Anemia
Leucocitosis
Trombocitosis
Poiquilocitos
Hematíes en
lágrima
Precursores
circulantes

Calreticulina

- Chaperona codificada por gen *CALR*
- Localización en retículo endoplasmático (RE):
 - Plegamiento de las glicoproteínas
 - Homeostasis Ca^{2+}
- Fuera del RE:
 - Regulación de proliferación, apoptosis, fagocitosis y respuesta inmune





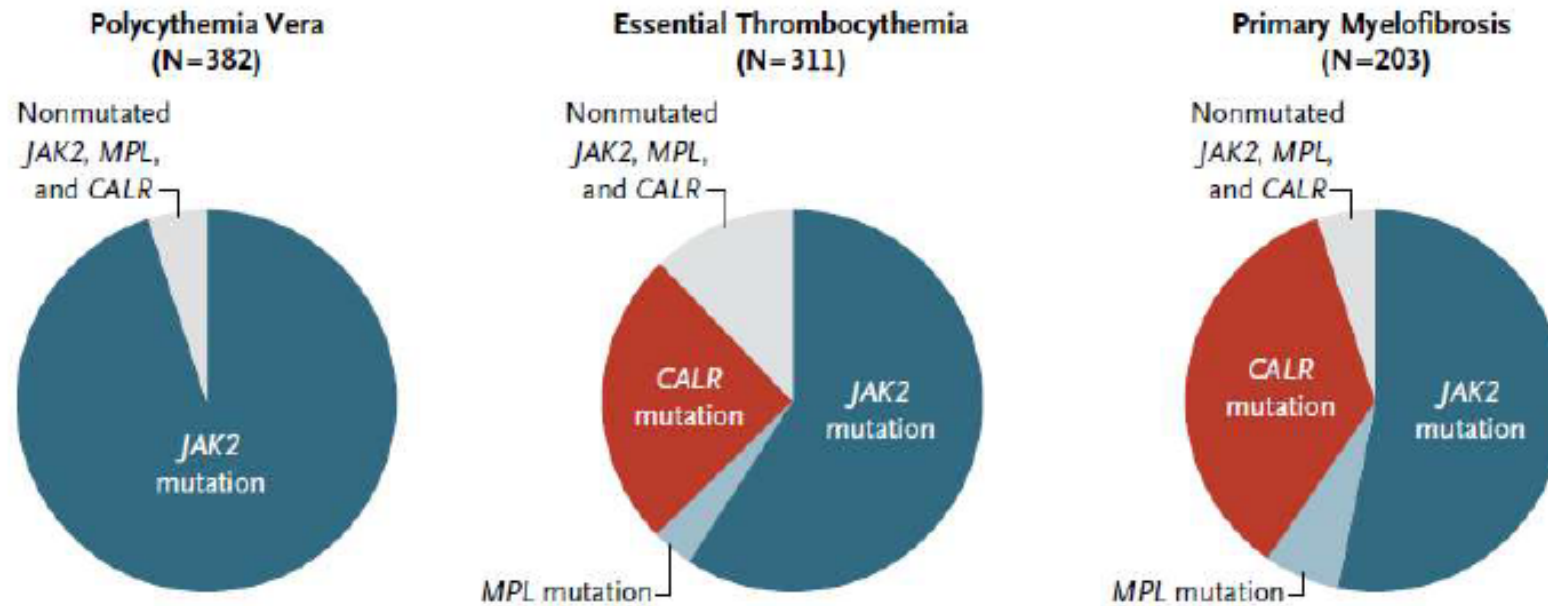
MUTACION DEL GEN
MPL

N Engl J Med 2006;355:2452-66.

<http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-valoracion-mutacion-v617f-del-gen-13094416>

http://www.sehh.es/images/stories/recursos/2014/documentos/guias/GUIA_GEMFIN.pdf

Distribución de mutaciones en *JAK2*, *MPL* y *CALR* en las NM Ph-negativas



Klampfl *et al*; NEJM 2013;369:2379

Pueden existir otras mutaciones que **coexisten** con *JAK2*V617F, *MPL* y *CALR*:
TET2, *ASXL1*, *DNMT3A*, *SF3B1*, *LNK*, *EZH2*, *CBL*, *IDH1/IDH2*

Mielofibrosis. Bioquímica

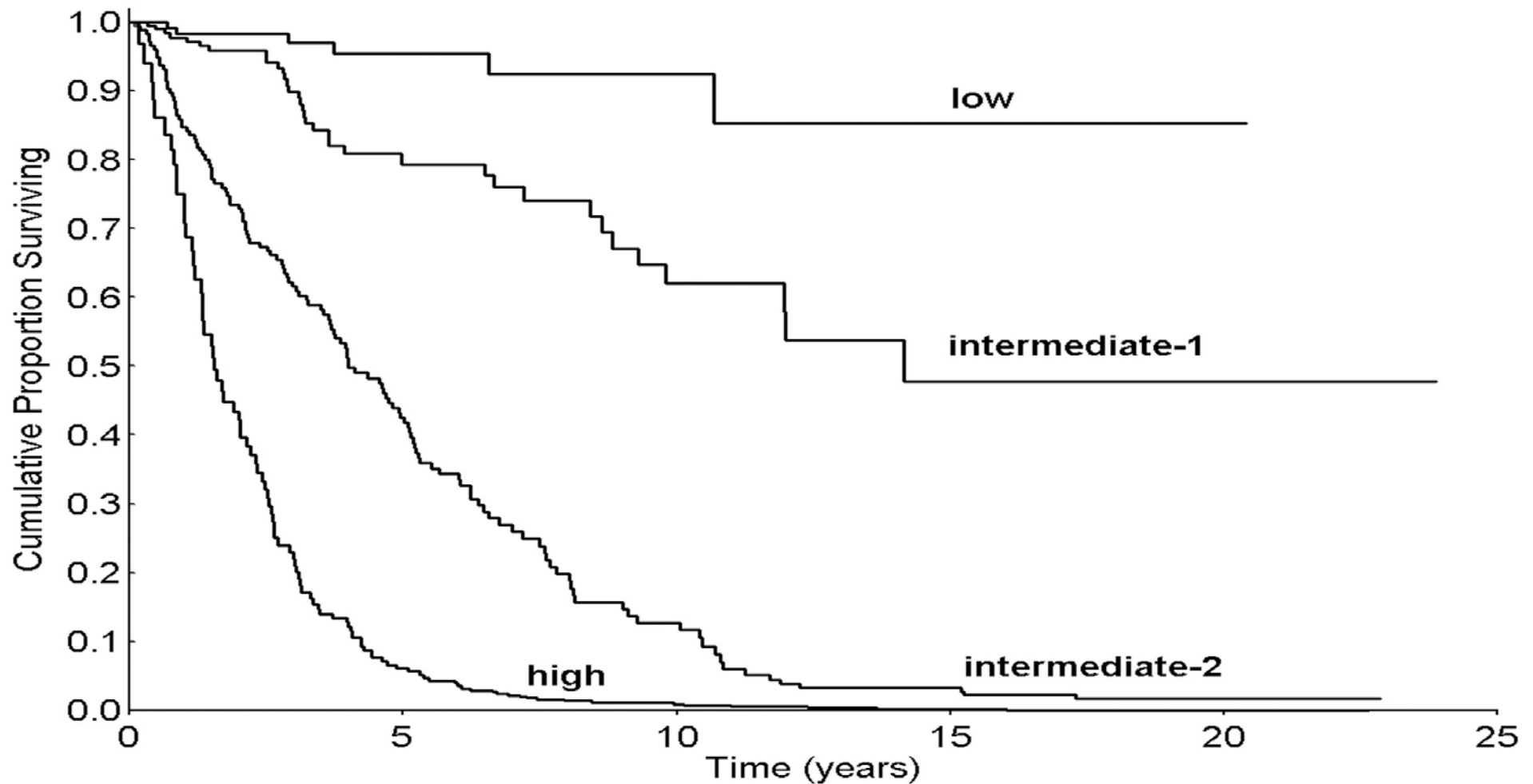
- Aumento de LDH
- Alteración en enzimas hepáticas
- Disminución de vitamina B12 y/o ácido fólico

Trombocitemia Esencial. Pronóstico

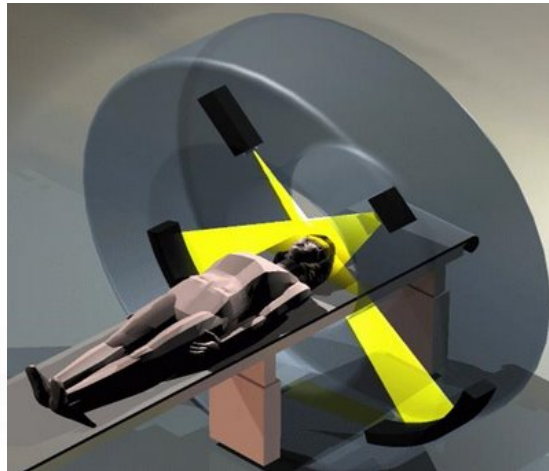
- Mediana de supervivencia 5 años
- Trombosis y hemorragia son las mayores causas de morbi-mortalidad
- El 20% se transforman a leucemia aguda



Mielofibrosis

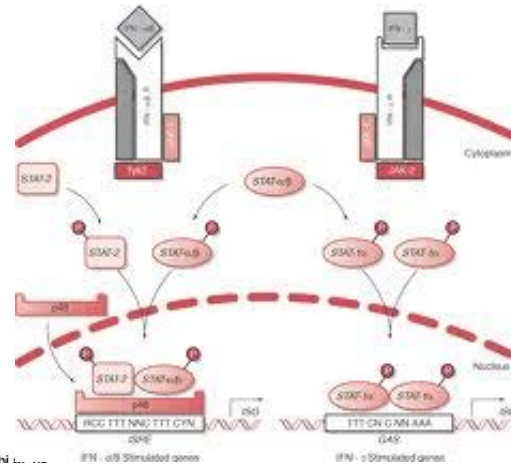
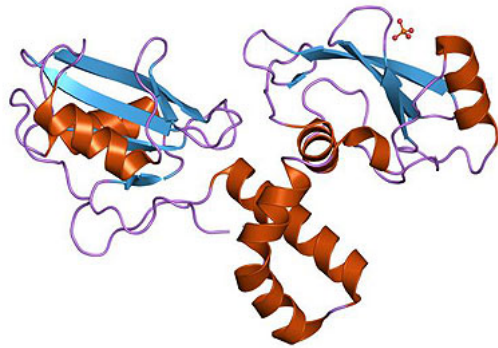


Mielofibrosis. Tratamiento



Noviembre 2016

Mielofibrosis. Tratamiento



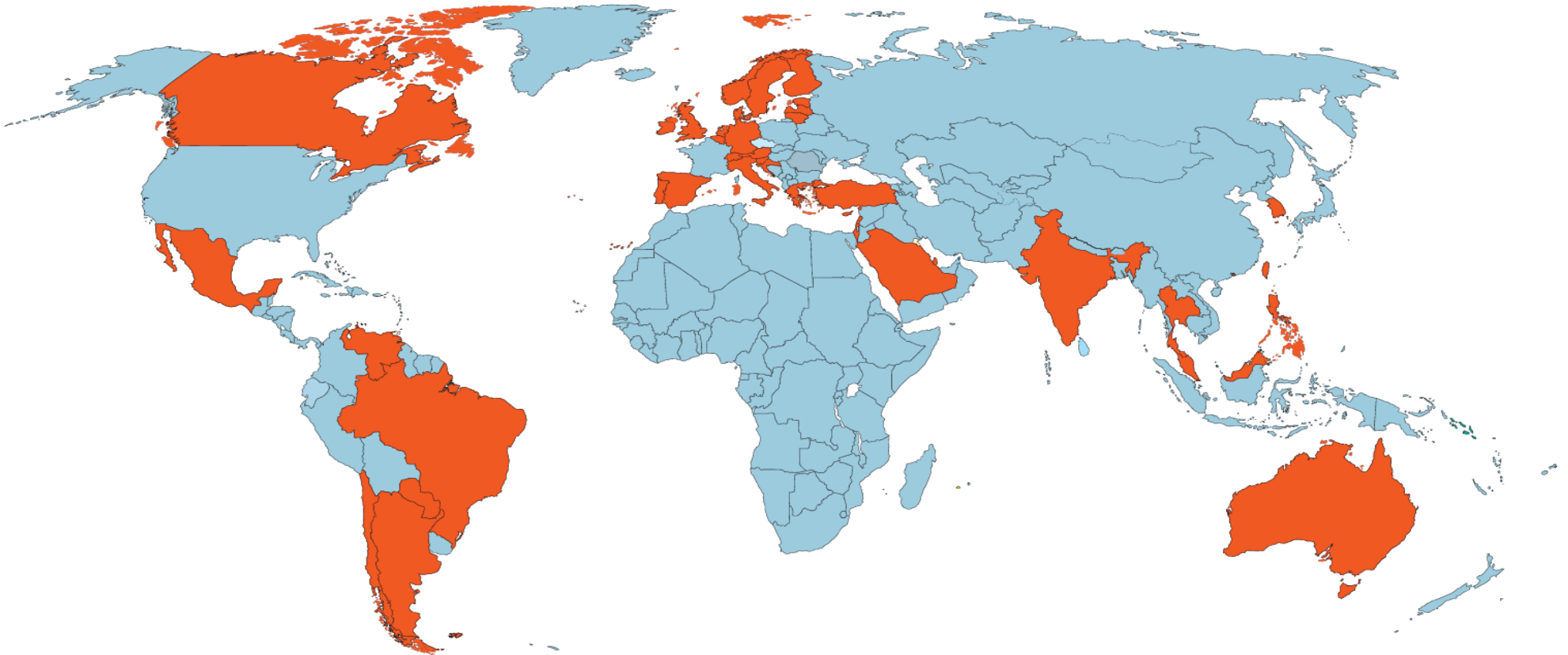
Jakafi inhibe JAK 1 y 2 (Janus Associated Kinase) enzimas que actúan regulando la hematopoyesis y el sistema inmune.

En la mielofibrosis JAK 1 y 2 no están bien reguladas.



Jakafi (ruxolitinib) fue aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) y por EMA para el tratamiento de la mielofibrosis

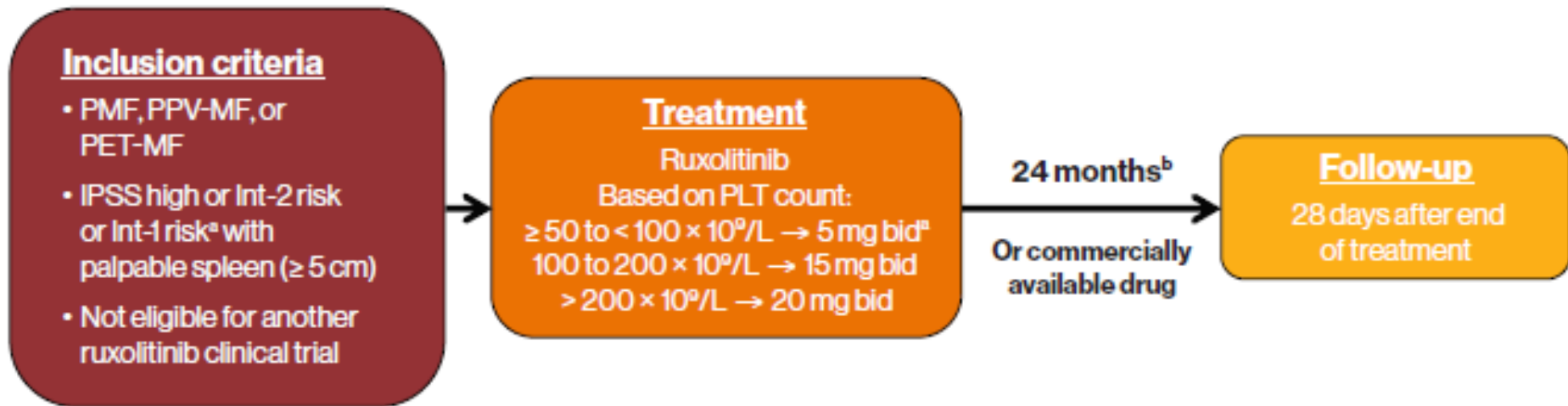
ESTUDIO DE EXTENSION: JUMP



Hasta Enero 2016, 2233 pacientes de 25 países estaban participando en el estudio.

Noviembre 2016

ESTUDIO DE EXTENSION: JUMP



Patients

- This analysis includes results for 2233 patients (ie, the final enrollment of JUMP), who started ruxolitinib treatment ≥ 1 year before the data cutoff (01 January 2016)
 - Patients were from Europe (82.0% [n = 1831]), South America (8.5% [n = 190]), Canada and Mexico (2.4% [n = 53]), and other regions (7.1% [n = 159])

ESTUDIO DE EXTENSION: JUMP

Figure 3. Box Plots of (A) Hemoglobin Levels and (B) Platelet Counts Over Time

A.

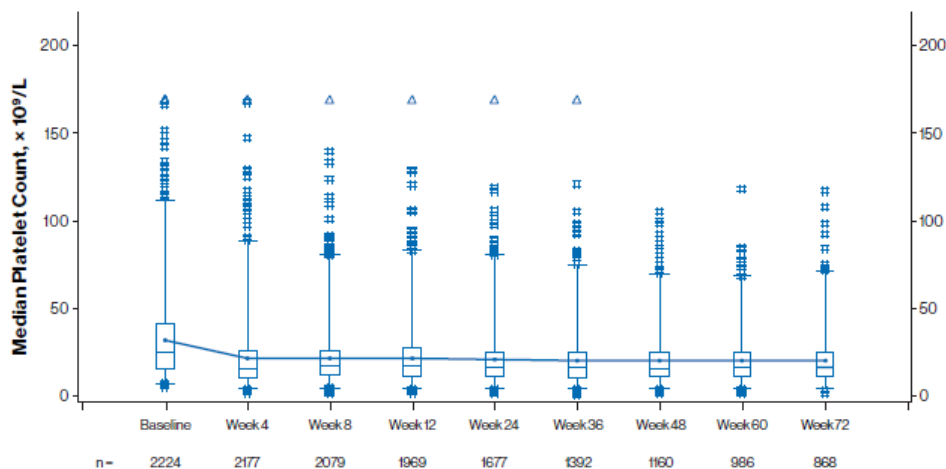
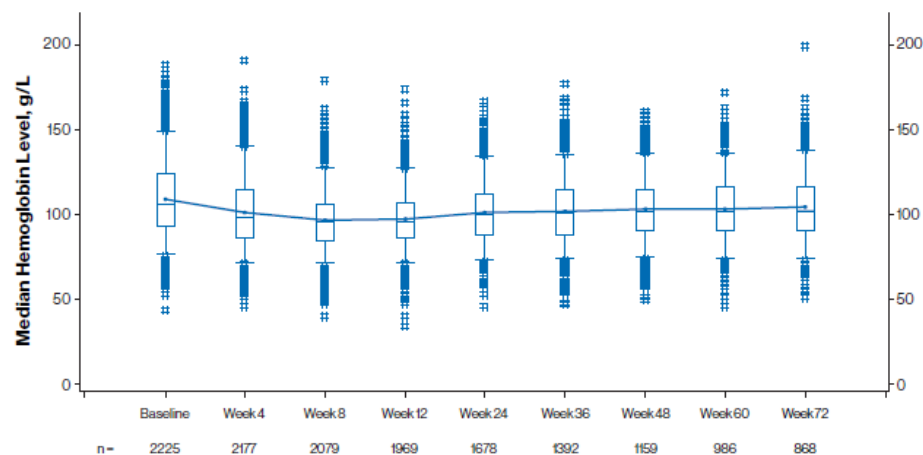


Figure 4. Patients With a $\geq 25\%$ and a $\geq 50\%$ Decrease From Baseline in Spleen Length

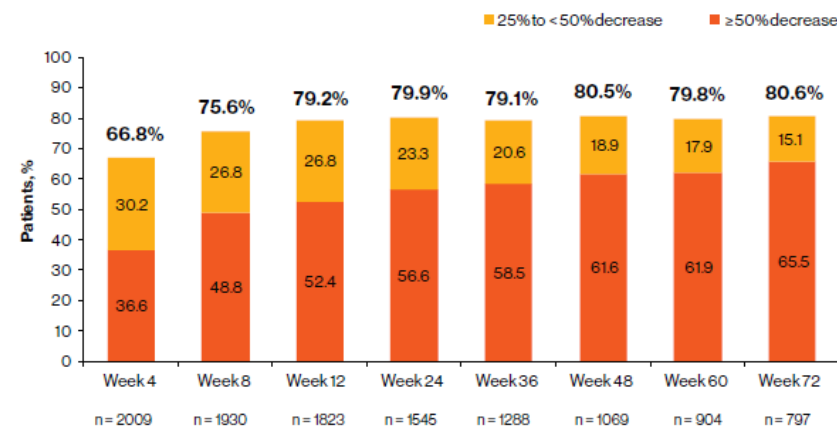
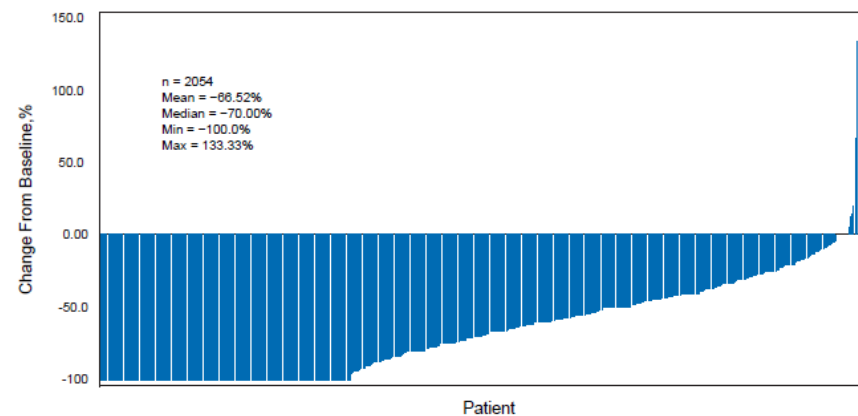


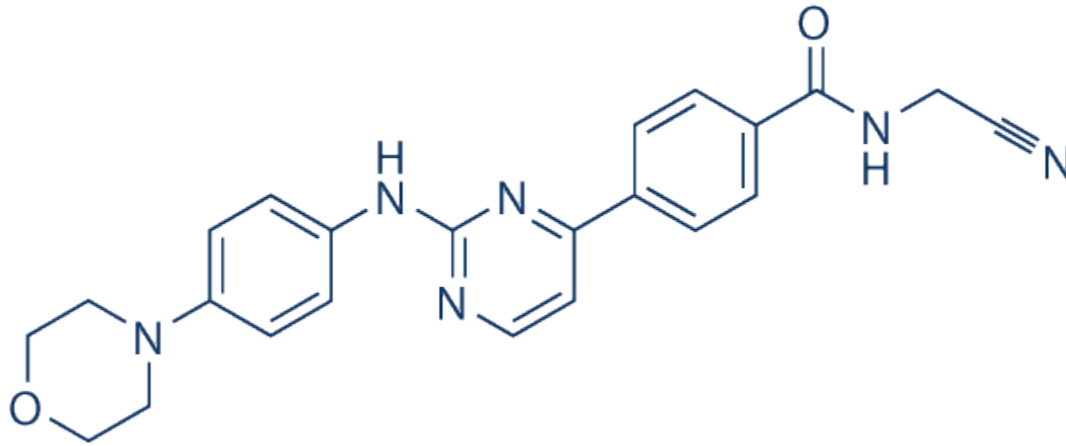
Figure 5. Best Percent Change From Baseline in Palpable Spleen Length at Any Time by Week 72^a



Max, maximum; Min, minimum.

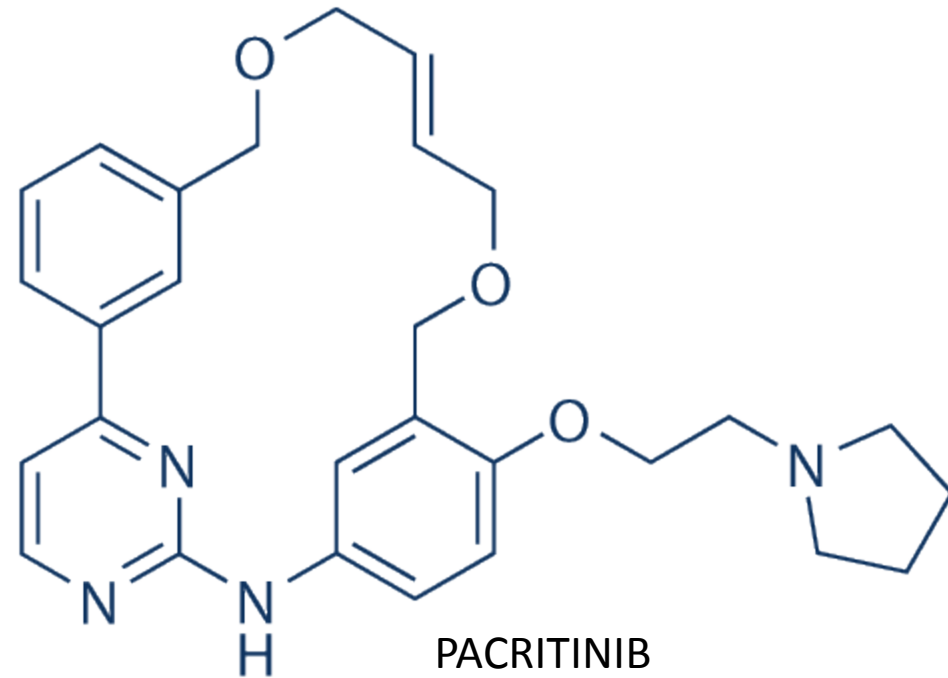
^a A -100% change was defined as nonpalpable.

Momelotinib



MMB dihydrochloride monohydrate (GS-0387-01)

Inhibidor potente y selectivo de JAK1 y JAK2

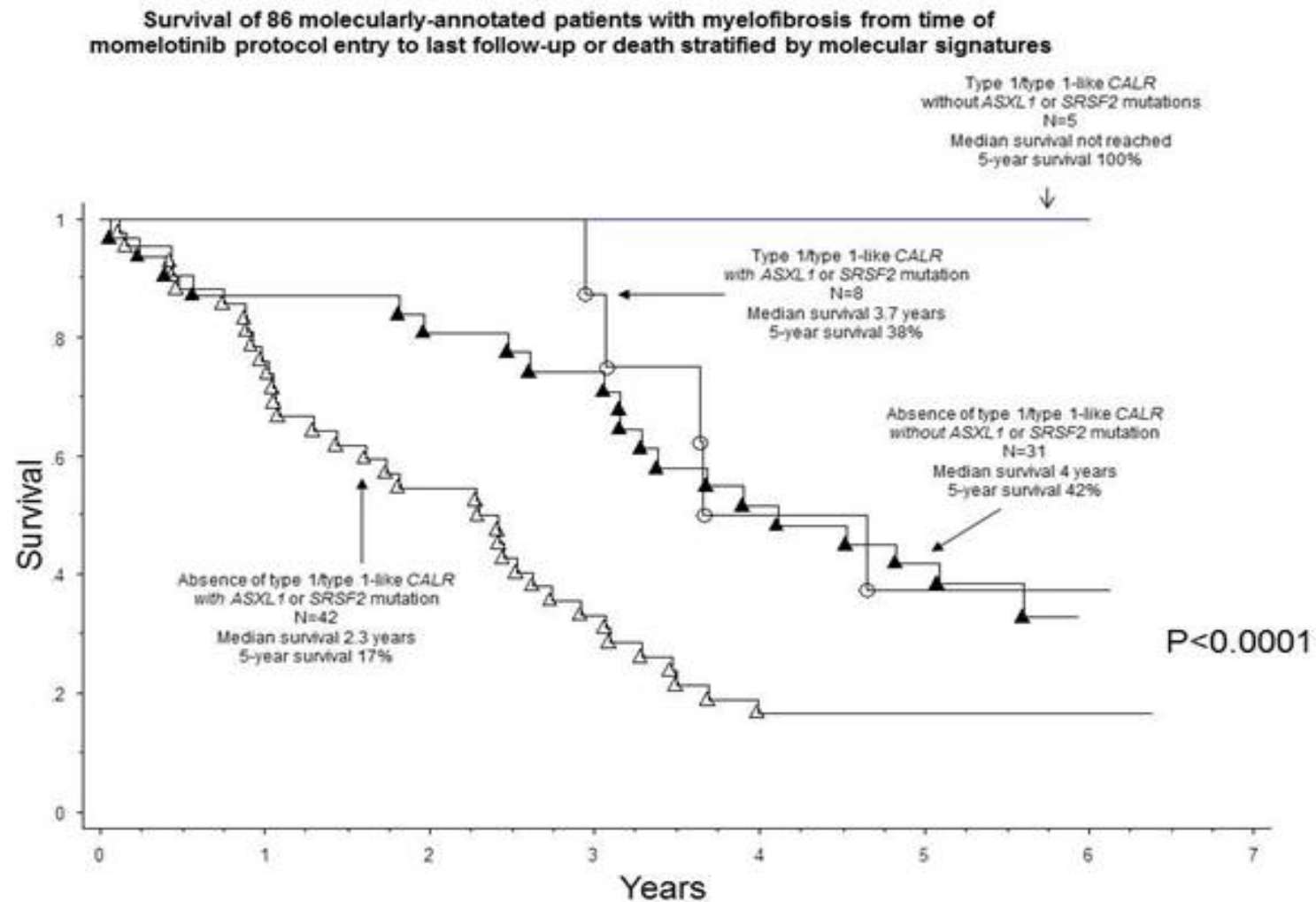


PACRITINIB

Hasta enero 2016, un total de 19 ensayos fase 1, 2, 3 se han realizado en 252 sujetos sanos, 33 sujetos con insuficiencia renal, 33 sujetos con insuficiencia hepática, 752 pacientes con NMPCs, y 57 pacientes con tumores sólidos se han randomizado a recibir MMB ó placebo.

Momelotinib Therapy for Myelofibrosis: Impact on Long-Term Survival and Genotype Correlations

100 pac



Leucemia neutrofílica crónica

- Similar a la LMC... “grandes series” de 40 pacientes”
200 reportados hasta 2012.

LMC antes de los ITKs:

Fase crónica con leucocitosis, pérdida de peso, esplenomegalia, infecciones, ataques de gota. Duración de 3-5 años.

Fase Acelerada: estado intermedio entre la fase crónica y una leucemia aguda: anemia progresiva, deterioro general. Duración 3-6 meses.

Fase Acelerada: similar a una LMA. Alta mortalidad.

Tratamientos: Hydrea, interferon, Ara-C, Melfalán (QT), trasplante.

Causas de fallecimiento: complicaciones de la LMA, de la quimioterapia y del trasplante (50% de mortalidad).

