

Algunas reflexiones actuales en el tratamiento de la Anemia asociada a Mielofibrosis

Some coments about Primary Myelofibrosis asociated Anemia

Lanari Zubiaur EA, Romero Maciel MA, Erro MG, Martin AE

Servicio de Hematología, Hospital J. R. Vidal

hematovidal@hotmail.com

*Fecha de recepción: 22/08/2013
Fecha de aprobación: 27/11/2013*



ARTÍCULO
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA, Vol.17 N° 3: 266-271
Septiembre - Diciembre 2013

Resumen

La Mielofibrosis Primaria (MFP) representa una de las denominadas Neoplasias Mieloproliferativas de peor pronóstico, asociada a una baja supervivencia y a una alta probabilidad de transformación leucémica. Se evidencia mutación del JAK2v617F en aproximadamente el 60% de los casos, responsable por diferentes mecanismos de muchas de las manifestaciones clínicas asociadas a esta patología. Entre ellas la anemia, de origen multifactorial, se evidencia hasta en un 50% durante el curso de la enfermedad y cobra un rol cada vez más relevante influyendo no sólo en la calidad de vida, sino también en el pronóstico de los pacientes. Son múltiples los tratamientos actuales destinados a combatirla. Los más eficaces resultan ser: transfusión de glóbulos rojos, EPO y miméticos, Andrógenos e Inmunomoduladores.

Una mención especial merece la anemia secundaria a la inhibición del receptor de EPO por el Inhibidor de JAK, Ruxolitinib. Presenta una incidencia del 30- 40%, se observa a partir de la cuarta semana, con tendencia a la recuperación paulatina de los niveles de hemoglobina que tienden a estabilizarse progresivamente a partir de la semana 24. Su manejo se basa fundamentalmente en transfusiones y reducción de dosis, aunque se plantean además otras opciones como EPO/ Andrógenos.

Este trabajo pretende abordar la problemática de la anemia asociada a la MFP debido a su cada vez más conocido impacto sobre el pronóstico en esta enfermedad, haciendo énfasis en las diferentes opciones de tratamiento adaptadas a las características individuales de cada paciente.

Palabras clave: Mielofibrosis, Anemia, Tratamiento, Ruxolitinib.

Abstract

Primary Myelofibrosis (MFP) is one of the Myeloproliferative Neoplasms with worst prognosis and is associated with low survival and a high probability of leukemic transformation. JAK2v617F mutation is seen in about 60 % of cases and is responsible, by different mechanisms, for many of the clinical manifestations associated with this pathology. The anemia, with a multifactorial origin, evidenced by up to 50 % during the course of the disease becomes an increasingly important role not only in the quality of life, but also in the patient's prognosis. There are multiples current treatments to combat it. Turn out to be the most effective: RBC transfusion, EPO mimetics, Androgens and Immunomodulators.

Special mention deserves the anemia due to EPO receptor inhibition by JAK Inhibitor, Ruxolitinib. It has an incidence of 30-40 % and is observed from the fourth week, tending to a gradual recovery of hemoglobin levels that tend to gradually stabilize from week 24. Their management is primarily based on transfusions and dose reduction, although other options as EPO/ Androgens are useful.

This work aims to address the problem of anemia associated with MFP due to the increasingly known impact on prognosis in this disease, emphasizing on the different treatment options tailored to the individual characteristics of each patient.

Keywords: Myelofibrosis, Anemia Treatment, Ruxolitinib.

Historia

Ya 13 años antes que Vaquez describiera los primeros casos de policitemia vera (PV), Heuck en el año 1879 describió 2 casos de "leucemia con hallazgos particulares en sangre y médula ósea" asociados a fibrosis medular y hematopoyesis extramedular en hígado y bazo. Son las primeras descripciones de pacientes con MFP.

En 1951 Damashek introduce el concepto de "Síndrome Mieloproliferativo" especulando que la PV, la leucemia mieloide crónica (LMC), la trombocitemia esencial (TE) y la MFP son un grupo particular de enfermedades que comparten las características de expansión clonal y transformación a leucemia aguda (LA).

William Vainchenker descubre en 2004 la presencia de una nueva mutación que codifica el gen de la Janus Kinasa (JAK)², JAK2v617F, lo publica en el 2005 y establece su relación con las Neoplasias Mieloproliferativas: 90% en PV y 50- 60% en TE y MFP. De todas ellas, es sin duda la MFP la que se acompaña de peor pronóstico, con una sobrevida que varía según los factores pronósticos entre 3 y 12 años con riesgo de transformación a LA del 10- 20% en los primeros 10 años.

Se han descrito varias otras mutaciones asociadas a MFP como MPL, LNK, CBL, IDH1, IDH2, ASXL1 cuya frecuencia es menor al 10%.

Anemia

La anemia, presente en el 25% de los pacientes al inicio de la enfermedad y en grado severo hasta en un 50% durante la evolución de la MFP, representa un importante predictor de riesgo vital para todos los Scores Pronósticos. Una mención aparte merecerá la anemia asociada a los tratamientos con inhibidores del JAK2v617F.

Las causas involucradas son múltiples: eritropoyesis inefectiva, acortamiento de la sobrevida globular, hemólisis autoinmune, respuesta inadecuada a la EPO, hiperesplenismo, déficit de ácido fólico, déficit de hierro, pérdidas digestivas, defecto PNH en algunos casos, progresión de la fibrosis y transformación leucémica. Por lo tanto el estudio de la anemia debe ser exhaustivo tratando de determinar la causa predominante.

Tratamiento

Las primeras medidas deben estar destinadas a corregir los eventuales déficits de hierro con la suplementación adecuada ó de ácido fólico en casos de eritropoyesis inefectiva o hemólisis. La deficiencia de vitamina B12 es inhabitual. Tratamientos para evitar las pérdidas gastrointestinales, como en el caso de hipertensión portal, hemorragia digestiva, gastritis erosiva o úlceras gastrointestinales, deberían ser administrados.

Si bien los esteroides son ampliamente utilizados como estimulantes de la eritropoyesis, deberían reservarse para aquellos pacientes en los que predominan los signos de hemólisis. Su asociación con otros agentes ha demostrado ser efectiva.

La Ciclosporina también se ha utilizada con relativo éxito para el tratamiento de pacientes con manifestaciones inmunes. La respuesta no es inmediata, es transitoria y afronta los efectos adversos habituales. En un grupo muy seleccionado de pacientes, la esplenectomía también ha sido efectiva para la resolución de la anemia, con respuestas globales del 38%, y 30% de independencia transfusional. Cabe aclarar que la duración de la respuesta generalmente es transitoria.

No obstante lo anteriormente descrito, son cuatro las intervenciones más efectivas en el tratamiento de la anemia asociada a MFP:

- a) Transfusiones de glóbulos rojos. Deben utilizarse ante el paciente sintomático. Cuando se prevé alto requerimiento transfusional o la posibilidad de trasplante de médula ósea se aconseja la utilización de filtros de leuco-depleción e irradiación. El tratamiento con quelantes de hierro no se aconseja de rutina, queda reservado para circunstancias especiales como la preparación para un trasplante de médula ósea.
- b) EPO y miméticos. La demostración de que el déficit relativo de EPO era una de las causas de la anemia en MFP, hizo atractiva su utilización. Los trabajos de Cervantes establecieron definitivamente los criterios para su uso. Se concluyó que el dosaje de EPO previo era esencial. Con niveles de EPO superiores a 125mcg/ml las respuestas eran significativamente menores. La dosis inicial puede ser ajustada a peso: 200 UI/kg tres veces por semana o semanal, o bien, como en la mayoría de las publicaciones se puede iniciar directamente con 10.000UI trisemanales. La respuesta no es inmediata: si no se obtiene

respuesta se puede aumentar la dosis a partir de la sexta a octava semana y, si no hay respuesta a partir de las doce semanas, debería suspenderse el tratamiento por ineficaz. La administración es segura sin reacciones adversas significativas. La tasa de respuesta alcanza el 45-55%, pero sólo el 20% la sostiene en forma prolongada. Ya en las publicaciones iniciales se observó que un pequeño número de pacientes presentaban incremento de la esplenomegalia, que desaparecía con la suspensión o disminución de la dosis. En base a ello, y a la carta al editor de Huang que cuestiona la utilidad de la EPO en pacientes con esplenomegalia significativa y alto requerimiento transfusional, Tefferi no recomienda su uso inicial en algunas de sus publicaciones. Las respuestas a la EPO Recombinante Humana (rhuEPO) llevaron a la utilización de Darbopoyetina, una EPO hiperglicosilada, recombinante, más activa y con vida media prolongada, que se utiliza en una sola dosis semanal de 150 microgramos, dosis que puede duplicarse en caso de falta de respuesta.

c) Andrógenos. Sus mecanismos de acción fueron revisados por Shahani. Han sido utilizados varios productos que han demostrado efectividad. En nuestro servicio utilizamos: el Decanoato de Nandrolona intramuscular, cada 10 o 15 días, con una dosis de 100 mg hasta respuesta o toxicidad; la Oximetolona vía oral, a dosis de 100 a 200 mg que puede incrementarse en caso de no respuesta y el Danazol, un andrógeno sintético débil con excelente respuesta en los pacientes con anemia hemolítica y púrpura trombocitopénica. También Cervantes postuló su uso en MFP con buenos resultados ya que su perfil de seguridad es superior a otros andrógenos. Preferimos utilizarlo en dosis crecientes desde 200 a 400 mg vía oral por día hasta alcanzar la dosis máxima de 800 mg. En general la relación respuesta/tolerancia con 600 mg es óptima. Las toxicidades son las esperadas: virilización, aumento de la libido, retención hidrosalina, aumento de peso y toxicidad hepática. Deben monitorearse estrictamente los niveles de antígeno prostático específico por la posibilidad de neoplasias de próstata. El tratamiento debe prolongarse al menos por 6 meses.

d) Agentes inmunomoduladores (IMiDs). Son compuestos con actividad antiangiogénica y moduladora de la actividad de citoquinas. Aumentan la proliferación de linfocitos T, Interferón gamma, Interleukina 2 e inhibe el factor de crecimiento endotelial (VEGF) y las citoquinas proinflamatorias: factor de necrosis tumoral (TNF) e Interleukina 6.

La Talidomida fue el primer agente utilizado en MFP. En dosis que variaban entre 100 y 800 mg se obtuvieron respuestas del 20-25% en la anemia y la esplenomegalia. También ha demostrado utilidad en pacientes con trombocitopenia, con incremento del recuento plaquetario del 60-70%. Su toxicidad es alta, entre el 50-90% de los pacientes la suspendieron por somnolencia, fatiga, constipación, polineuropatía periférica y reacciones mieloproliferativas. Los mejores resultados se han observado con dosis de 50 mg/día asociado a dosis bajas de Meprednisona, con lo cual la adherencia fue de casi 95%. Las respuestas se obtienen luego de una media de 8 semanas y la media de respuesta es de 13 meses.

La Lenalidomida es un análogo de la Talidomida con una actividad biológica casi 300 veces mayor y sin efecto neurotóxico, pero con prurito y citopenias severas como efectos adversos frecuentes. Alrededor del 30% discontinúan por toxicidad. En los estudios iniciales la dosis de 10 mg se disminuye a la mitad si hay menos de 100.000 plaquetas. Asociada a Meprednisona 30 mg/día, las respuestas alcanzadas son las siguientes: síntomas 22,5%, anemia 30% y esplenomegalia 42%. Actúa mejor en presencia de la Del 5q-. Las respuestas alcanzan los 34 meses, no son precoces y se ven luego de un prolongado curso de tratamiento (cercano a las 45 semanas).

La Pomalidomida es 10.000 veces más potente con gran actividad anti TNF alfa. Su actividad óptima se observa con dosis de 0,5 mg sumado a Prednisona, con respuestas globales en anemia de aproximadamente 35%. La presencia de la mutación del JAK2v617F y la basofilia asociada al tratamiento son predictores de respuesta; la cual además no es óptima en presencia de leucocitosis. No tiene efecto significativo sobre la esplenomegalia. La terapia es muy segura, la neuropatía y la mielosupresión son infrecuentes. La dosis puede ser escalada. Parece ser la mejor opción terapéutica para las anemias refractarias, aunque representa sólo una alternativa experimental que se encuentra aún en fase II-III de

protocolos de investigación.

Anemia asociada al uso de los inhibidores de Janus Kinasa

La Janus quinasa 2 es una familia de tirosina-quinasa, JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. En circunstancias fisiológicas cuando el ligando se une a su receptor se producen cambios conformacionales que activan las señales de transducción vía STAT, MAPK, PI3K. Esta activación lleva a la proliferación celular y a la resistencia a la apoptosis. Una mutación puntual en el codón 617 que resulta del reemplazo de valina por fenilalanina provoca la activación espontánea de la vía del STAT sin la presencia del ligando. A partir de este descubrimiento se inició rápidamente el desarrollo de productos que inhibieran al JAK2v617F. Actualmente son más de 10 los fármacos desarrollados, sin embargo el único aprobado por las autoridades regulatorias de USA y Europa es el Ruxolitinib. Tiene actividad inhibitoria sobre JAK1 y JAK2 y moderada actividad sobre JAK3 y TYK2. La aprobación del Ruxolitinib se otorgó luego de los resultados de los estudios fase III CONFORT-I y CONFORT-II.

En lo concerniente a seguridad, la dosis limitante estuvo dada por plaquetopenia y anemia, hecho relacionado a la capacidad de los fármacos de inhibir la estimulación del receptor de EPO y Trombopoyetina. Si bien por un lado el 23% de los pacientes experimentó anemia durante el tratamiento, por otro, el 41% se tornó independiente de transfusiones bajo Ruxolitinib. En el CONFORT-I y el CONFORT-II, el pico de la incidencia de anemia se observa a partir de la cuarta semana, con mejora progresiva a partir de la semana 12 (nadir) y su incidencia fue de 31% vs 13,9% para Ruxolitinib vs placebo, y de 40,4% vs 13,9% para Ruxolitinib vs mejor tratamiento respectivamente. Los datos disponibles indican que a partir de la semana 36 los eventos se equiparan en ambos grupos, alcanzándose entonces un nuevo punto de equilibrio. La mayoría de los eventos fueron grado I-II (22,6%) y dosis dependientes. La anemia fue causa de discontinuación en menos del 1% de los pacientes. Por lo tanto y por la inhibición de la vía JAK-STAT, la anemia y la trombocitopenia son eventos esperados en el tratamiento con drogas inhibitorias de JAK.

En las investigaciones iniciales el manejo de la anemia asociada a Ruxolitinib se realizó sin dificultades,

utilizando transfusiones de sangre y reducción de dosis. Los grados más severos de anemia aparecen entre las semanas 4 y 12, a partir de la cual se inicia la recuperación paulatina de los niveles de hemoglobina estabilizándose progresivamente a partir de la semana 24.

El uso de estimulantes de la EPO (ESAs) estaban desaconsejados (no prohibidos) en los protocolos COMFORT I y II, ya que pueden aumentar el tamaño esplénico y actuar contracorriente de los inhibidores de JAK. McMullin comunicó la experiencia de 13 pacientes que recibieron en forma concomitante ESAs y Ruxolitinib en el marco del COMFORT II. De ellos el 77% mejoró los niveles de hemoglobina a partir de la sexta semana del uso de los ESAs y 9 pacientes experimentaron reducción del tamaño esplénico. Esto sugiere que la asociación podría resultar beneficiosa. En la práctica diaria también se utiliza el Danazol en asociación, aunque su efecto es limitado.

Actualmente existen casi una decena de compuestos con actividad inhibitoria sobre JAK en distintas fases de experimentación. La anemia es el evento adverso hematológico común a todas estas moléculas. La excepción parecen ser los resultados alcanzados en fase I-II con el CYT 387, un pequeño compuesto derivado de las aminopiridinas, inhibidor del JAK2v617F que demostró respuestas de 50% en anemia y que, en los pacientes dependientes de transfusiones, se obtuvo 58% de independencia transfusional, con respuestas duraderas más allá de la semana 20. El mecanismo de respuesta de la anemia no es conocido y es independiente del status de JAK2 V617F.

Conclusión

Cada vez es más reconocido el impacto de la anemia en la sobrevida y la calidad de vida de los pacientes con MFP. Por lo tanto, la comprensión de su fisiopatogenia, diagnóstico y tratamiento adecuado es de vital importancia. Resulta importante recordar su origen multifactorial y tener presente las características individuales de cada paciente a la hora de definir la mejor opción terapéutica disponible.

Si bien por primera vez aparecen publicaciones sobre beneficios en la sobrevida de estos pacientes con la aparición de los inhibidores de JAK, su impacto aún no puede ser evaluado en toda su magnitud. Probablemente el desarrollo de una segunda generación

de estas drogas con mayor selectividad, resulten más eficaces y reduzcan los efectos adversos.

Es probable que los próximos estudios combinen medicaciones intentando disminuir la carga alélica y actuar sobre los distintos factores de riesgo de la enfermedad.

Declaración de conflictos de intereses:

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Tefferi A. Primary Myelofibrosis: 2013 Update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J of Hematology* 2013; 88 (2) 141-150.
- Harrison C, Verstovsek S, McMullin M, Mesa R. Janus Kinase Inhibition and Its Effect Upon the Therapeutic Landscape for Myelofibrosis: from Palliation to Cure? *Br J of Haematol* 2012; 157:426-437.
- Tefferi A, Cortes J, Verstovsek S y col. Lenalidomide Therapy in Myelofibrosis with Myeloid Metaplasia. *Blood* 2006 15; 108 (4) 1158-64
- Huang J, Tefferi A. Erythropoiesis stimulating agents have limited therapeutic activity in transfusion-depent patients with primary myelofibrosis regardleess of serum erythropoietin level. *Eur J Haematol* 2009; 83:154-155.
- McMullin M, Harrison C, Niederwieser D, Demuynek H, Sirulnik A. The use of Erythropoietic-Stimulating Agents (ESAs) with Ruxolitinib in Patients with Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Poycythemia Vera Myelofibrosis (PPV-MF), and Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis (PET-MF). *Bood (ASH Annual Meeting Abstract)* 2011; 118: Abstract 793.
- Vannucchi A. From Palliation to Targeted Therapy in Myelofibrosis. *N Engl J Med* 2010; 363(12):1180-2.
- Tefferi A. JAK2 inhibitors for Myeloprolifetative Neoplasms: Clarifying Facts from Myths. *Blood* 2012; 119:2721-2730.
- Harrison C, Kiladjan J, Al Ali H y col. JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366:787-789.
- Gale R, Barosi G, Barbui T y col. What are RBC-transfusion-dependence and independence? *Leuk Res* 2011; 35:8-11.
- Tefferi A, Litzow M, Pardanani A. Long Term Outcome of Treatment with Ruxolitinib in Myelofibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365:1455-1457.
- Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa R y col. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor in myelofibrosis. *N Engl J Med* 2010; 363:1117-1127.
- Tefferi A. JAK2 Mutations in Myeloproliferative Disorder: changing Paradigms in Diagnosis and Treatment. *ASCO* 2007; 379-382.
- Campbell P, Green A. The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2006; 355:2452-2466.
- Tefferi A. Myelofibrosis: Update on Pathogenesis and Treatment. *Haematol* 2004; 150-158.
- Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Hernandez-Boluda J, Sureda A, Montserrat T, Monserrat E. Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature. *Br J of Haematol* 2004; 127:399-403.
- Mesa R. Individualized care plans for myelofibrosis. *Annual Congress of the European Hematology Association* 2011; 5:264-272.
- Cervantes F, Henandez-Boluda J, Alvarez-Larrán A y col. Darbepoetin-alpha for the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J of Haematol* 2006; 134:184-186.
- Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Henandez-Boluda J, Domingo A, Arellano-Rodrigo E, Montserrat E. Efficacy and tolerability of danazol as a treatment for the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J of Haematol* 2005; 129:771-775.
- Cervantes F, Henandez-Boluda J, Alvarez A,

- Nadal E, Monserrat E. Danazol treatment of idiopathic myelofibrosis with severe anemia. *Haematol* 2000; 85:595-599.
20. Tefferi A. How I treat myelofibrosis. *Blood* 2011; 117:3494-3504.
21. Rodriguez J, Martino M, Dieguez J, Prados D. rHuEpo for the treatment of anemia myelofibrosis with myeloid metaplasia. Experience in 6 patients and meta-analytical approach. *Haematol* 1998; 83:616-621.
22. Mesa R. Assessing New therapies and Their Overall Impact in Myelofibrosis. *Hematology Educ Program* 2010; 115-121.
23. Verstovsek S, Mesa R, Gotlib J y col. Consistent benefit of Ruxolitinib Over Placebo in Spleen Volume reduction and Symptom Improvement Across Subgroups and Overall Survival Advantage: results from COMFORT-1. *Blood (ASH Annual Meeting Abstract)* 2011; 118:Abstract 278.
24. Verstovsek S, Kantarjian H, Estrov Z, Cortes J. Comparison of Outcome of Advanced myelofibrosis patients treated with Ruxolitinib (INC018424) to those of a Historical Control Group: survival advantage of Ruxolitinib Therapy. *Blood (ASH Annual Meeting Abstract)* 2011; 118:Abstract 793.
25. Verstovsek S, Mesa R, Gotlib J y col. A double-blind, placebo-controlled trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366:799-807.
26. Stein B, Crispino J, Moliterno A. Janus kinase Inhibitors: an Update on the Progress and Promise of Targeted Therapy in the Myeloproliferative Neoplasms. *Curr Opin Oncol* 2011; 23.
27. Cervantes F, Dupriez B, Passamonti F y col. Improving Survival Trends in Primary Myelofibrosis: An International Study. *JCO* 2012; 30:2981-2987.
28. Mesa R, Gotlib J, Gupta V y col. Effect of Ruxolitinib Therapy on Myelofibrosis - Related Symptoms and Others Patients Outcomes in COMFORT -I: A Randomized, Double- Blind, Placebo-Controlled Trial. *JCO* 2013; 31:1285-1292.
29. Tefferi A, Lasho T, Jimma T y col. One Thousand Patients With Primary Myelofibrosis: The Mayo Clinic Experience. *Mayo Clinic Proc* 2012; .87(1):25-33.
30. Mesa R, Yao X, Cripe L y col. Lenalidomide and prednisone for myelofibrosis: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) phase 2 trial E4903. *Blood* 2012; 116 (22):4436-4438.
31. Sociedad Argentina Hematología. Guía Diagnóstica Terapéutica. Síndromes Phi -. *Mielofibrosis*. 2011; 215-252.
32. British Guideline Myelofibrosis. *Br J of Haematol* 2012; 158: 453-471.
33. Pardanani A, Caramazza D, George G y col. Safety and efficacy of CTY 387, a JAK ½ inhibitor, for the treatment of myelofibrosis. *JCO* 2011; 29(15):abstract 6514.
34. Vannucchi A, Passamonti F, Barosi G y col. Reductions in JAK2 V617F Allele Burden with Ruxolitinib Treatment in Comfort-II, a Phase 3 Study Comparing the Safety and Efficacy of Ruxolitinib with Best Available Therapy (BAT). *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2012; 120(21):789-96.