

Análogos de Trombopoyetina para Síndrome Mielodisplásico Asociado a Del(5q) Aislado

Thrombopoietin Analogs for Myelodysplastic Syndrome Associated with Isolated Del(5q)

Erwing Castillo¹ and Jeanette Prada-Arismendy^{2*}

- 1 Especialista en Hematología y Oncología Clínica, Hospital Manuel Uribe Ángel, Envigado, Colombia
- 2 Grupo de Investigación e innovación biomédica, Instituto Tecnológico Metropolitano, Medellín, Colombia

Resumen

Cerca de la mitad de los pacientes con SMD de riesgo bajo/intermedio-1 presentan trombocitopenia, la cual está asociada con mal pronóstico y un riesgo incrementado de evolución hacia leucemia mieloide aguda. El romiplostim activa el receptor de trombopoyetina, estimulando la proliferación y diferenciación de megacariocitos. En este reporte, se muestra el caso de un paciente de 63 años de edad con SMD asociado a del(5q) aislado acompañado de epistaxis refractaria y trombocitopenia, quien es tratado inicialmente con lenalidomida. Sin embargo, el paciente desarrolla toxicidad cutánea severa con eritema multiforme desde el segundo ciclo de lenalidomida, sin mejoría con la reducción de la dosis. Es por esto que se inicia romiplostim, con el que se logra mejoría clínica y paraclínica. Este sería el primer caso reportado de SMD asociado a del(5q) aislado tratado con romiplostim, con un seguimiento exitoso a 2 años.

Palabras clave: Síndrome mielodisplásico; Del(5q); Romiplostim; Lenalidomida; Trombocitopenia

*Correspondencia:

Erwing Castillo

 erwcastillo@yahoo.co

Abstract

Thrombocytopenia is found in half of patients with low/intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome (MDS) and it is associated with shortened survival and an increased risk of evolution to acute myeloid leukemia. Romiplostim activates thrombopoietin receptor, stimulating megakaryocyte proliferation and differentiation. In this abstract, it is presented the case of a 63-year patient with MDS with isolated del(5q) associated to refractory epistaxis and thrombocytopenia, who is treated initially lenalidomide. Nevertheless, the patient develops severe skin toxicity with erythema multiforme starting from the second cycle, without improvement on dose reduction. This is why romiplostim is started, after which he achieves clinical and paraclinical improvement. This would be the first described case of MDS associated with isolated del(5q) treated with romiplostim and its follow up for two years of treatment with this medication.

Keywords: Myelodysplastic syndrome; Del(5q); Romiplostim; Lenalidomide; Thrombocytopenia

Fecha de recepción: Aug 10, 2017, **Fecha de aceptación:** Aug 29, 2017, **Fecha de publicación:** Sep 04, 2017

Introducción

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de enfermedades que se originan en las células madre hematopoyéticas y se caracterizan por hematopoyesis ineficiente, citopenias periféricas, falla medular progresiva y riesgo de transformación a leucemia aguda. Esta enfermedad tiene una incidencia anual de 75-162 casos por cada 100.000 personas mayores de 65 años [1,2]. La fisiopatología del SMD involucra mecanismos genéticos, epigenéticos e inmunológicos. La mitad de los pacientes presentan alteraciones citogenéticas, siendo la más frecuente la delección del brazo largo del cromosoma 5 (del(5q)), reportada hasta en el 15% de los casos [3-5]. El SMD asociado a del(5q) aislado, se caracteriza por anemia severa y recuento plaquetario normal o aumentado, con presencia en la médula ósea de megacariocitos atípicos y blastos menores al 5% [6].

El manejo con lenalidomida del SMD asociado a del(5q) aislado logra la independencia transfusional hasta en el 67% de los pacientes e incluso respuesta citogenética en el 61% de ellos, por lo que es considerado el tratamiento de elección [7]. Sin embargo, el uso de Lenalidomide se asocia a trombocitopenia en el 44-74% de los pacientes, siendo necesario un ajuste de dosis hasta en el 84% de ellos [5,6]. Aunque el conteo plaquetario normal y la trombocitosis son algunas de las características hematológicas más frecuente del SMD asociado a del(5q) aislado, la trombocitopenia al momento del diagnóstico ha sido descrita hasta en el 20% de los pacientes con esta alteración cromosómica, siendo ésta una variable asociada a menor probabilidad de respuesta hematológica y citogenética frente al tratamiento con lenalidomida, lo que limita las opciones terapéuticas en estos pacientes [6,8].

En este trabajo, se presenta el caso de un paciente con SMD asociado a del(5q) aislado, asociado a epistaxis refractaria y trombocitopenia, que por toxicidad severa por el uso de lenalidomida fue tratado exitosamente con Romiplostin, pudiendo ser este medicamento una alternativa terapéutica en este subgrupo de pacientes.

Reporte de Caso

Paciente masculino de 63 años, con historia de 3 años de anemia leve (10-11 mg/dL) sin etiología carencial. Desde hace un año desarrolla adicionalmente trombocitopenia progresiva (70.000 cells/ μ L) que no requería de manejo inmunomodulador ni soporte transfusional; en el último mes presenta episodios recurrentes de epistaxis que no responden a la cauterización nasal, motivo por el cual es remitido para valoración hematológica con sospecha inicial de púrpura trombocitopénica inmune.

Los paraclínicos de ingreso documentan anemia macrocítica, normocrómica, leucopenia con neutropenia leve y trombocitopenia de 51.000 cells/ μ L, con presencia en el extendido de sangre periférica de macroplaquetas, macrocitos, ovalocitos, macroovalocitos, metamielocitos y bandas. Dado que la sospecha inicial era una púrpura trombocitopénica inmune se inician pulsos de esteroides mientras se realizan estudios adicionales para un mejor enfoque diagnóstico.

Los estudios adicionales descartan sangrado gastrointestinal, déficit de vitamina B12, déficit de ácido fólico, ferropenia, hemólisis, hepatopatía crónica, infección por virus de inmunodeficiencia adquirida, virus de hepatitis B, virus de hepatitis C, enfermedad de von Willebrand tipo 2B, enfermedad de von Willebrand plaquetaria, síndrome de Bernard Soulier, síndrome de plaquetas grises y trastornos hemorrágicos en general, así como enfermedades autoinmunes.

Se realiza estudio de médula ósea, el cual muestra celularidad del 60%, con disminución del pool madurativo paratrabecular de granulocitos, siendo éste reemplazado por islotes de gran tamaño de precursores eritroides sin adecuada maduración y con presencia de cambios megaloblásticos; los granulocitos son pequeños y la lobulación nuclear tiene hiperromosia, con presencia de megacariocitos hipolobulados. La citometría de flujo demuestra alteraciones madurativas en granulocitos en las curvas con CD13/CD11B y CD16/CD10 con presencia de bloqueo madurativo parcial en mielocitos, así como en eritrocitos por expresión heterogénea de CD71 y CD36, con un ligero incremento en la expresión de CD105 (22%). El mielograma confirma la presencia de cambios madurativos y presencia de 0.5% de blastos. El estudio citogenético convencional reporta un complemento cromosómico 46XY en 25 metafases analizadas, y un FISH que evidencia del(5q) aislado en más del 10% de las células.

Basado en los paraclínicos, así como en la nula respuesta a esteroides, se hace diagnóstico de SMD asociado a del(5q) aislado. Se inicia manejo con lenalidomida 10 mg/día, entre los días 1 al 21, con ciclos cada 4 semanas. El paciente presenta toxicidad cutánea severa con eritema multiforme desde el segundo ciclo, sin mejoría frente a la reducción de dosis.

Ante la presencia de epistaxis y sangrado frecuente se decide el inicio de análogos de la tromboetina con romiplostin semanal a dosis 5 μ g/K, seguido por dosis de 10 μ g/K, logrando un aumento en el número de plaquetas hasta 123.000 cells/ μ L. La epistaxis desapareció y la hemoglobina se mantiene estable entre 10-11 mg/dL, así como conteos de leucocitos normales y neutrófilos superiores 1500 cells/ μ L, respuesta que se mantiene después de 2 años de tratamiento.

Discusión

El tratamiento de elección de los SMDs asociados a del(5q) aislado es la lenalidomida, sobre todo teniendo en cuenta que es más frecuente que los pacientes con esta entidad presenten trombocitosis o recuento plaquetario normal. Sin embargo, cerca de un 20% de los pacientes con esta patología pueden presentar trombocitopenia leve a moderada, siendo esta característica asociada a menor probabilidad tanto de lograr independencia transfusional como de respuesta citogenética [6].

Una opción terapéutica para estos pacientes es el romiplostin. El romiplostin es una proteína fusión con el péptido Fc (peptidocuerpo) que incrementa la producción de plaquetas uniéndose y activando el receptor de trombopoyetina. El romiplostin está indicado en el tratamiento de la trombocitopenia crónica inmune multirefractaria y recientemente varios estudios han analizado su potencial uso en el manejo de SMD e incluso en el manejo de la trombocitopenia asociada al uso de lenalidomida [5,9-11].

Diferentes estudios clínicos fase 1/2, han mostrado que entre el 46-65% de los pacientes con SMD tratados con romiplostim logran respuesta plaquetaria [12], y recientemente un estudio que incluyó 60 pacientes con SMD de riesgo bajo e intermedio encontró una tasa de respuesta plaquetaria en más del 80% de los pacientes y una reducción del riesgo del sangrado en el 16% de los pacientes, con una tasa de progresión a leucemia mieloide aguda de solo el 2% [9]. Sin embargo, este estudio no incluyó pacientes con SMD asociado a del(5q) aislado con trombocitopenia. Otros reportes han incluido muy pocos pacientes con esta patología, sin que se aclare específicamente la respuesta y la evolución de estos casos a largo plazo [5,13,14].

En conclusión, este paciente con SMD asociado a del(5q) aislado tuvo respuesta plaquetaria, estabilidad en los niveles de hemoglobina y neutrófilos con romiplostim, que se ha mantenido por más de 2 años, lo que sugiere que este medicamento puede ser una alternativa terapéutica en el subgrupo de pacientes con SMD asociado a del(5q) aislado y trombocitopenia. Sin embargo, se requiere evaluar la toxicidad y el riesgo de mielofibrosis a largo plazo en ellos.

Referencias

- 1 Cogle CR, Craig BM, Rollison DE, List AF (2011) Incidence of the myelodysplastic syndromes using a novel claims-based algorithm: High number of uncaptured cases by cancer registries. *Blood* 117: 7121-7125.
- 2 Goldberg SL, Chen E, Corral M, Guo A, Mody-Patel N, et al. (2010) Incidence and clinical complications of myelodysplastic syndromes among United States Medicare beneficiaries. *J Clin Oncol* 28: 2847-2852.
- 3 Haase D, Germing U, Schanz J, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, et al. (2007) New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: Evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood* 110: 4385-4395.
- 4 Ravandi F, Alattar ML, Grunwald MR, Rudek MA, Rajkhowa T, et al. (2013) Phase 2 study of azacytidine plus sorafenib in patients with acute myeloid leukemia and FLT-3 internal tandem duplication mutation. *Blood* 121: 4655-4662.
- 5 Wang ES, Lyons RM, Larson RA, Gandhi S, Liu D, et al. (2012) A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study evaluating the efficacy and safety of romiplostim treatment of patients with low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndrome receiving lenalidomide. *J Hematol Oncol* 5: 1-13.
- 6 List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, et al. (2006) Myelodysplastic Syndrome-003 Study Investigators. (2006). Lenalidomide in the Myelodysplastic Syndrome with Chromosome 5q Deletion. *N Engl J Med* 355: 1456-1465.
- 7 Duong VH, Komrokji RS, List AF (2012) Efficacy and safety of lenalidomide in patients with myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *Ther Adv Hematol* 3: 105-116.
- 8 Adès L, Boehrer S, Prebet T, Laurent G, Vey N, et al. (2009) Efficacy and safety of lenalidomide in intermediate-2 or high-risk myelodysplastic syndromes with 5q deletion: Results of a phase 2 study. *Blood* 113: 3947-3952.
- 9 Fenaux P, Muus P, Kantarjian H, Lyons RM, Larson RA, et al. (2017) Romiplostim monotherapy in thrombocytopenic patients with myelodysplastic syndromes: Long-term safety and efficacy. *Br J Haematol* pp: 1-8.
- 10 Greenberg PL, Garcia-Manero G, Moore M, Damon L, Roboz G, et al. (2013) A randomized controlled trial of romiplostim in patients with low- or intermediate-risk myelodysplastic syndrome receiving decitabine. *Leuk Lymphoma* 54: 321-328.
- 11 Sekeres MA, Kantarjian H, Fenaux P, Becker P, Boruchov A, et al. (2011) Subcutaneous or intravenous administration of romiplostim in thrombocytopenic patients with lower risk myelodysplastic syndromes. *Cancer* 117: 992-1000.
- 12 Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, Pinto A, Schiffer CA, et al. (2000) Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood* 96: 3671-3674.
- 13 Kantarjian H, Fenaux P, Sekeres MA, Becker PS, Boruchov A, et al. (2010) Safety and efficacy of romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *J Clin Oncol* 28: 437-444.
- 14 Randhawa JK, Kantarjian HM, Borthakur G, Thompson PA, Konopleva M, et al. (2014) Results of a Phase II Study of Crenolanib in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia Patients (Pts) with Activating FLT3 Mutations. *Blood* 124: 389.