

Sobre Aplasia medular grave

Image



Image



Sobre Aplasia medular grave



- Concepto y epidemiología
- Fisiopatología
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Necesidades médicas no cubiertas



Sobre Aplasia medular grave

La aplasia medular grave (AMG) es un trastorno autoinmune en el que los linfocitos T citotóxicos autorreactivos atacan al componente hematopoyético de la médula ósea.¹ Se desconoce la causa o el antígeno específico que la provoca.¹

Epidemiología

La AMG tiene una distribución bifásica, con más incidencia en adultos jóvenes y en pacientes mayores.^{1,2}

Image



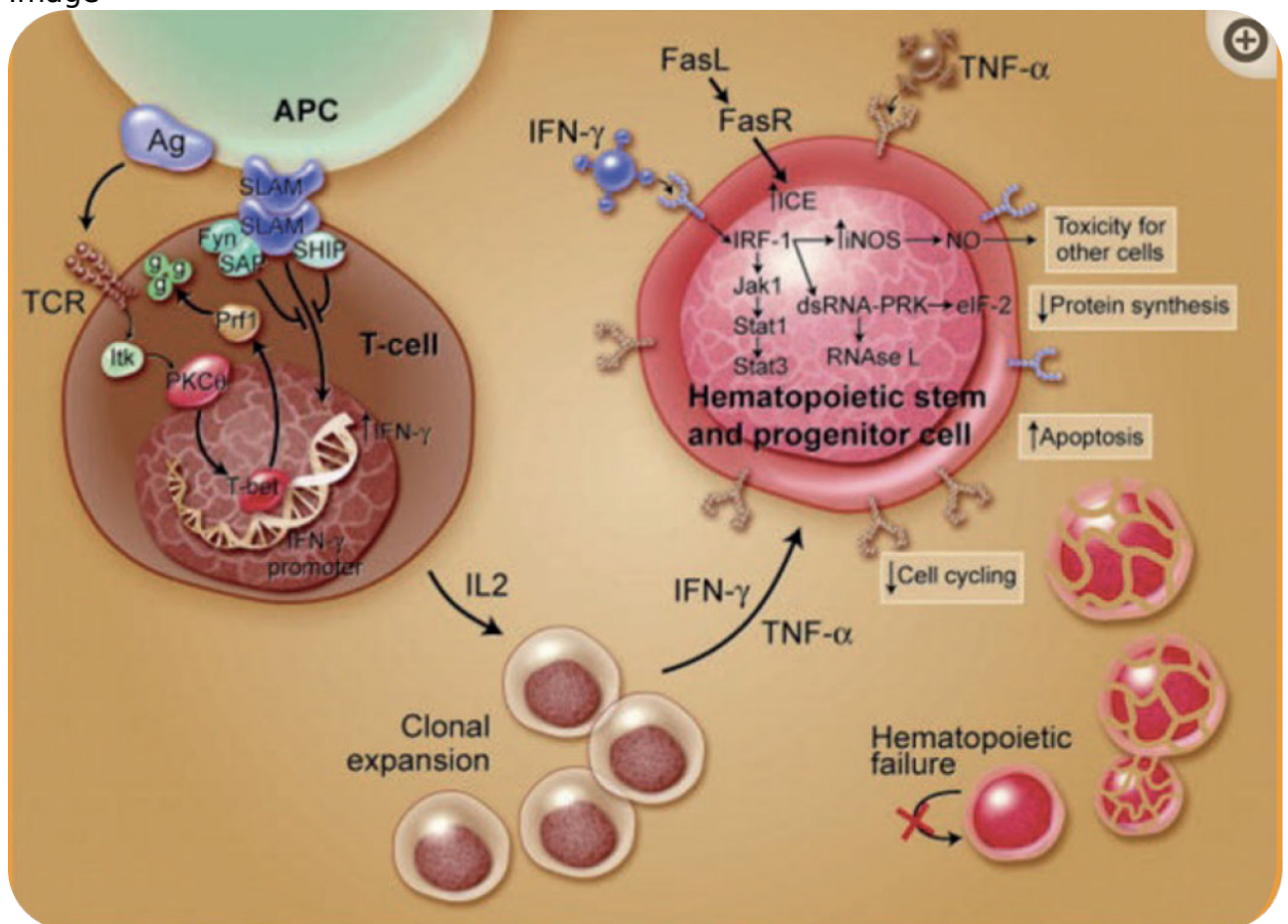
Referencias

1. **Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies [Internet]. Capítulo 77: Severe Aplastic Anemia and PNH. 7th ed. Cham (CH): Springer; 2019.**
2. **Young NS, Kaufman DW. The epidemiology of acquired aplastic anemia. Haematologica. 2008;93:489-92.**

Destrucción inmune de la hematopoyesis

Los antígenos son presentados a los linfocitos T a través de las células presentadoras de antígenos (CPAs), que inducen a las células T a activarse y proliferar. T-bet, un factor de transcripción, se une a la región promotora del gen interferón- γ (INF- γ) e induce la expresión del gen. SAP se une a Fyn y modula la actividad de SLAM en la expresión de INF- γ , reduciendo la transcripción del gen. Los pacientes con aplasia medular muestran una expresión de T-bet constitutiva y niveles bajos de SAP. INF- γ y TNF- α regulan al alza la expresión de los receptores celulares de otras células T así como el receptor Fas. Un aumento en la producción de interleucina-2 induce una expansión policlonal de las células T. La activación del receptor Fas por el ligando Fas induce la apoptosis de las células diana. Algunos efectos de INF- γ son mediados a través de IRF-1, que inhibe la transcripción de genes celulares y la entrada en el ciclo celular. INF- γ es un potente inductor de diversos genes celulares, incluyendo la sintasa de óxido nítrico (NOS) inducible; la producción del gas tóxico óxido nítrico puede contribuir a difundir aún más los efectos tóxicos. Estos eventos conducen, finalmente, a una reducción en los ciclos celulares y a muerte celular por apoptosis.

Image



Referencia

1. **Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Blood. 2006 Oct 15;108(8):2509-19.**

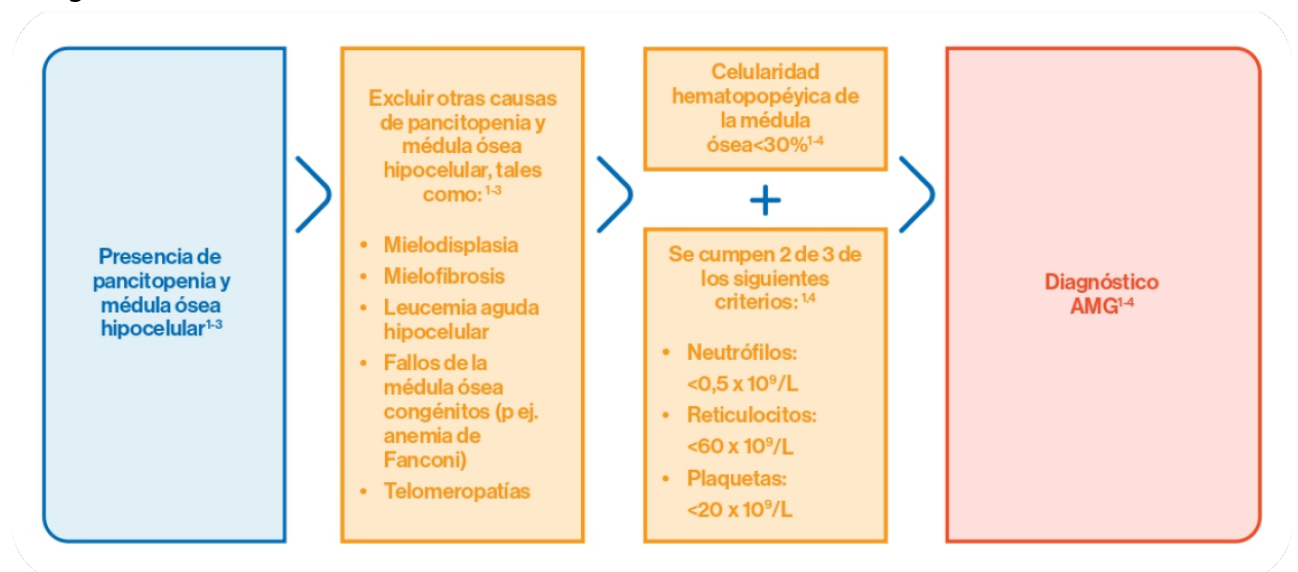
El diagnóstico de la AMG generalmente se realiza en el contexto de una pancitopenia y una médula ósea hipocelular. De esta manera, el proceso de diagnóstico suele ser el siguiente:¹⁻⁴

- También se debe tener en cuenta que un 10% de los pacientes con AMG presentan anomalías citogenéticas.¹⁻³

Si los criterios de la AMG se cumplen, el tratamiento debe comenzar sin ningún retraso.

Una vez se ha confirmado el diagnóstico y la gravedad de la enfermedad también se ha establecido, se debería empezar con la búsqueda de donante familiar HLA-idéntico o de un donante no emparentado HLA 10/10.¹

Image



Referencias

1. **Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies [Internet]. Capítulo 77: Severe Aplastic Anemia and PNH. 7th ed. Cham (CH): Springer; 2019.**
2. **Rovo A, et al. Current approach for the diagnosis of Aplastic Anemia. Curr Drug Targets. 2016;17:1.**
3. **Barone A, Lucarelli A, Onofrillo D, et al. Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. Guidelines from the Marrow Failure Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AIEOP). Blood Cells Mol Dis. 2015;55:40-7.**
4. **Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, et al. Severe aplastic anemia: a prospective study of the effect of early marrow transplantation on**

acute mortality. Blood. 1976;48:63-70.

Tratamientos de primera línea

La elección de tratamiento de 1ª línea depende de la edad del paciente y de la disponibilidad de donante hermano HLA-idéntico. Los tratamientos estándar son:¹

Image

Trasplante de médula ósea (TMO)¹⁻⁵

donante hermano
HLA-idéntico

Realizado de manera temprana y teniendo en cuenta la siguiente pauta:

- Régimen de acondicionamiento con ciclofosfamida y globulina antitimocítica (ATG) + profilaxis contra enfermedad de injerto contra huésped (EICH):
Tratamiento con ciclosporina A (CsA) + metotrexato (MTX).

Este protocolo proporciona una tasa de éxito en el injerto muy alta (95%) y una supervivencia global (SG) del 90% a los 2 años.¹⁻³

- Los resultados a largo plazo también son muy buenos, con un número limitado de efectos tardíos, principalmente necrosis avascular, disfunciones endocrinas, y – muy raramente – malignidades secundarias.⁴
- Sin embargo, la toxicidad relacionada con el trasplante, así como un aumento en el riesgo de EICH siguen siendo un problema para los pacientes de >40 años y aquellos con un índice de comorbilidades elevado.⁵

Terapia inmuno-supresora (TIS)^{1-5,11}: ATG + CsA

La TIS es el tratamiento de 1ª línea para pacientes con AMG que no disponen de un donante hermano HLA idéntico, o para aquellos pacientes en los que un TMO está asociado a complicaciones, como pacientes con >40 años.^{1,5}

- Se recomienda globulina antitimocítica de caballo (hATG) y ciclosporina A (CsA).
- Esta combinación ha demostrado – tanto en estudios prospectivos controlados como en encuestas de vida real – una tasa de respuesta de aproximadamente un 60%.⁶⁻⁸
- La TIS ha demostrado unos resultados similares en adolescentes y niños.^{9,10}

Después de un TIS, los pacientes respondedores pueden experimentar recaídas (20-30%), dependencia de CsA (20-30%), o evolución clonal a largo plazo (hemoglobinuria paroxística nocturna [HPN], síndrome mielodisplásico [SMD] o leucemia aguda mieloide [LMA]), lo que justifica un seguimiento regular y una evaluación de la médula ósea cada 12-18 meses.¹¹

Tratamientos de segunda línea

La elección del tratamiento de segunda línea estará basada principalmente por la edad, las comorbilidades, y la disponibilidad de un donante familiar HLA idéntico (MRD) o no emparentado HLA 10/10 (MUD).¹

Algunas opciones en estos pacientes son: trasplante MRD, MUD, eltrombopag, 2º ciclo de TIS, y otras.¹

Referencias

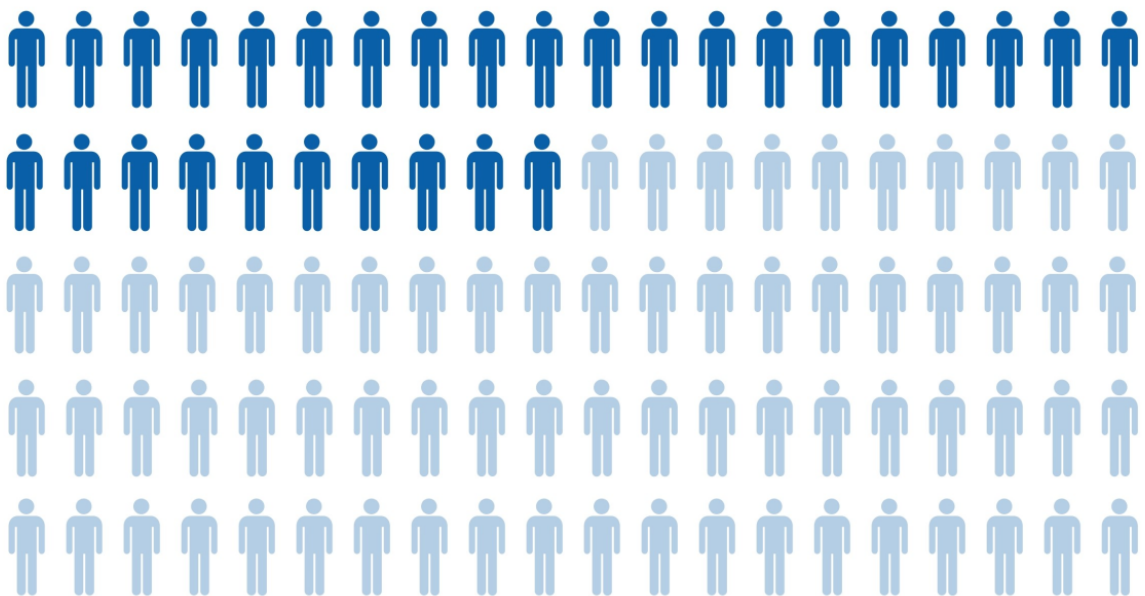
1. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. **The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies [Internet]. Capítulo 77: Severe Aplastic Anemia and PNH. 7th ed. Cham (CH): Springer; 2019.**
2. Bacigalupo A, Boyd A, Slipper J, et al. **Foscarnet in the management of cytomegalovirus infections in hematopoietic stem cell transplant patients. Expert Rev Antil Infect Ther. 2012;10:1249-64.**
3. Peffault de Latour R. **Transplantation for bone marrow failure: current issues. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016;2016(1):90-8.**
4. Konopacki J, Porcher R, Robin M, et al. **Long-term follow up after allogeneic stem cell transplantation in patients with severe aplastic anemia after cyclophosphamide plus antithymocyte globulin conditioning. Haematologica. 2012;97:710-6.**
5. Marsh JC, Gupta V, Lim Z, et al. **Alemtuzumab with fludarabine and cyclophosphamide reduces chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia. Blood. 2011;118:2351-7.**
6. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. **Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. N Engl J Med. 2011;365:430-8.**
7. Marsh JC, Bacigalupo A, Schrezenmeier H, et al. **Prospective study of rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for aplastic anemia from the EBMT Severe Aplastic Anaemia Working Party. Blood. 2012;119:5391-6.**
8. Peffault de Latour R, Tabrizi R, Marcais A, et al. **Nationwide survey on the use of horse antithymocyte globulins (ATGAM) in patients with acquired aplastic anemia: A report on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia. Am J Hematol. 2018;93:635-42.**
9. Dufour C, Pillon M, Passweg J, et al. **Outcome of aplastic anemia in adolescence: a survey of the Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Haematologica. 2014;99:1574-81.**
10. Dufour C, Pillon M, Socié G, et al. **Outcome of aplastic anaemia in children. A study by the severe aplastic anaemia and paediatric disease working parties of the European group blood and bone marrow transplant. Br J Haematol. 2015a;169:565-73.**

11. Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood*. 2012;120:1185-96.

Necesidades médicas no cubiertas en AMG

Todavía existen necesidades médicas en el tratamiento de la Aplasia Medular Grave. El TPH y el TIS son las opciones actuales para el tratamiento de la Aplasia Medular Grave o AMG, pero tienen limitaciones.

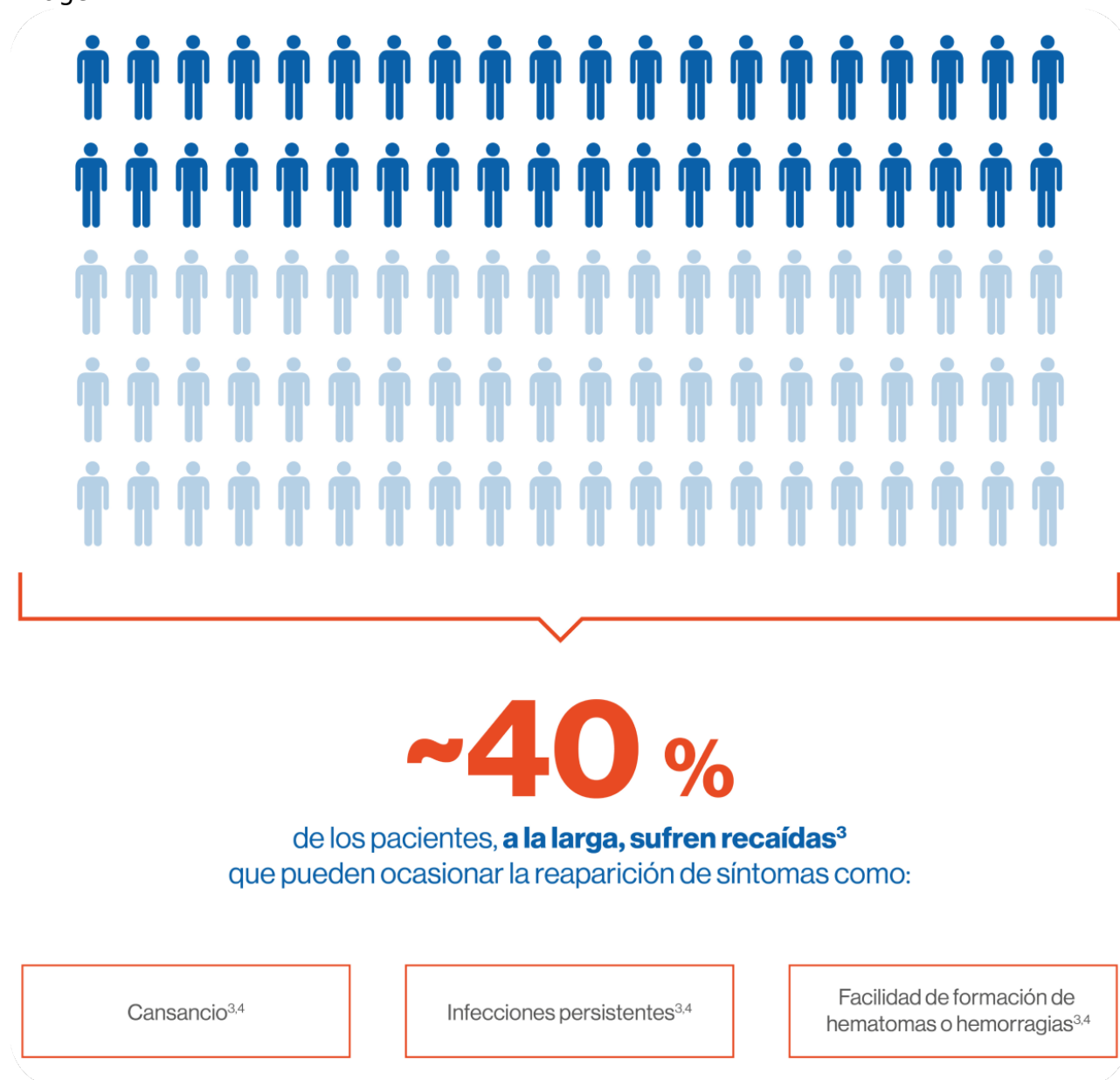
Image



~30 %
de los pacientes con AMG
no responden al TIS estándar¹

Los pacientes no respondedores a TIS presentaron una tasa de mortalidad de ~40 % a los 5 años tras el diagnóstico.² Por eso, el TIS estándar a menudo es insuficiente para mantener la respuesta en los pacientes con AMG.³

Image



AMC: aplasia medular grave; **TIS:** tratamiento inmunosupresor; **TPH:** transplate de progenitores hematopoyéticos.

Referencias

1. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. **The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies [Internet]. Capítulo 77: Severe Aplastic Anemia and PNH.** 7th ed. Cham (CH): Springer; 2019.
2. Bacigalupo A, Boyd A, Slipper J, et al. **Foscarnet in the management of**

cytomegalovirus infections in hematopoietic stem cell transplant patients. Expert Rev Antil Infect Ther. 2012;10:1249-64.

- 3. Peffault de Latour R. Transplantation for bone marrow failure: current issues. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016;2016(1):90-8.**
- 4. Konopacki J, Porcher R, Robin M, et al. Long-term follow up after allogeneic stem cell transplantation in patients with severe aplastic anemia after cyclophosphamide plus antithymocyte globulin conditioning. Haematologica. 2012;97:710-6.**
- 5. Marsh JC, Gupta V, Lim Z, et al. Alemtuzumab with fludarabine and cyclophosphamide reduces chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia. Blood. 2011;118:2351-7.**
- 6. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. N Engl J Med. 2011;365:430-8.**
- 7. Marsh JC, Bacigalupo A, Schrezenmeier H, et al. Prospective study of rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for aplastic anemia from the EBMT Severe Aplastic Anaemia Working Party. Blood. 2012;119:5391-6.**
- 8. Peffault de Latour R, Tabrizi R, Marcais A, et al. Nationwide survey on the use of horse antithymocyte globulins (ATGAM) in patients with acquired aplastic anemia: A report on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia. Am J Hematol. 2018;93:635-42.**
- 9. Dufour C, Pillon M, Passweg J, et al. Outcome of aplastic anemia in adolescence: a survey of the Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Haematologica. 2014;99:1574-81.**
- 10. Dufour C, Pillon M, Sociè G, et al. Outcome of aplastic anaemia in children. A study by the severe aplastic anaemia and paediatric disease working parties of the European group blood and bone marrow transplant. Br J Haematol. 2015a;169:565-73.**
- 11. Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia. Blood. 2012;120:1185-96.**

Source URL:

<https://www.pro.novartis.com/es-es/hematopro/patologias/aplasia-medular-grave/sobre-aplasia-medular-grave>