



SALAMANCA

La guía diagnóstica de la mastocitosis

Investigadores del Centro del Cáncer crean una nueva clasificación que emplea parámetros de fácil acceso en la asistencia clínica y permite realizar un pronóstico fiable de la evolución a medio plazo de esta enfermedad hematológica. Por **E. Lera**

Son muchos los que se suben a un carrusel de miedo e incompreensión. De un día para otro sienten que la cabeza les va a explotar, pierden la conciencia, el estómago les empieza a botar... y no pueden seguir con la tarea en la que estaban enfrascados. En ese momento se sumergen en meses y meses de peregrinaje por todo tipo de consultas. De hecho, se enfrentan a diagnósticos erróneos, incluso a situaciones cercanas a la muerte debido a la anafilaxis. ¿Qué les pasa? Tienen en común que sufren mastocitosis, una enfermedad rara que afecta a cerca de 5.000 personas en España.

La causa es un aumento anormal del número de mastocitos en distintas zonas del cuerpo. Se puede caracterizar por la aparición de lesiones en la piel, asociadas a picor y enrojecimiento, también se vincula a pérdida de peso, fracturas y mal funcionamiento en los casos más graves de la enfermedad. Las formas más leves, las que afectan a más del 90% de los pacientes, tienen una esperanza de vida similar a la de individuos sanos de la misma edad.

Desde hace años, cuando la mastocitosis sistémica es más agresiva el tratamiento se basa en el uso de fármacos citorredutores y citostáticos convencionales. Sin embargo, no han conseguido los efectos deseados a la hora de controlar la enfermedad y desde hace años se ha investigado la posible utilidad del empleo de fármacos alternativos dirigidos a dianas moleculares específicas. Dentro de esta solución, han adquirido especial relevancia en los últimos años los inhibidores de receptores con actividad tirosín kinasa y el desarrollo de paneles de anticuerpos monoclonales y terapias basadas en células CAR-T frente a antígenos de membrana de las células tumorales. En la actualidad no existe ningún fármaco que llegue a curar la mastocitosis sistémica; aunque algunos llegan a controlar los síntomas e incluso en determinados pacientes se llega a cronificar la enfermedad.

En esta línea, científicos del Centro del Cáncer de Salamanca han desarrollado una nueva metodología que permite clasificar a los pacientes en función de la probabilidad (baja, media o alta) que tengan para evolucionar hacia otros subtipos de mastocitosis sistémica más graves, y también ofrece la posibilidad de conocer si la vida del enfermo está en riesgo debido a esta dolencia. «Los dos modelos de estratificación pronóstica se han diseñado utilizando una cohorte de pacientes con mastocitosis sistémica muy grande en los que se han



Javier I. Muñoz González, Andrés C. García-Montero y Alberto Orfao en el centro del Cáncer de Salamanca. ENRIQUE CARRASCAL

medido, de forma conjunta, todos los parámetros analíticos y las variables clínicas que se habían utilizado de forma independiente en los diferentes modelos predictivos que se habían publicado en los años anteriores», explica el investigador Andrés C. García-Montero.

Gracias a que este análisis se ha realizado en un número elevado de pacientes y con todos los parámetros clínico-biológicos de manera simultánea, han podido identificar cuáles son las variables clínicas y los parámetros analíticos que mejor predicen la posible evolución de la enfermedad, descartando aquellos otros factores que pueden enmascarar los resultados. Además, en este trabajo se han comparado todas las clasificaciones disponibles para comprobar su validez y para identificar cuál es la más fiable y útil para la práctica clínica habitual.

Tras la comparación directa, sobre la misma serie de pacientes, de los nueve modelos de clasificación pronóstica publicados hasta la fecha –los siete preexistentes y los dos nuevos– este equipo pudo concluir que uno de los nuevos modelos descritos (GPSM-PFS) y el anteriormente descrito por la Red Espa-

ñola de Mastocitosis (REMA-PFS) son los dos mejores modelos para predecir qué pacientes con mastocitosis sistémica, y de manera específica en aquellos diagnosticados con formas no avanzadas de mastocitosis sistémica, podrían evolucionar hacia estadios más graves de la enfermedad.

Asimismo, el nuevo modelo junto con el modelo AdvSM-IPSM –anteriormente diseñado por un consorcio internacional de investigadores– fueron los dos mejores para predecir la probabilidad de fallecer a causa de la mastocitosis sistémica, y de manera más concreta en aquellos pacientes con formas avanzadas de la patología. Además, desde el punto de vista clínico, el investigador Alberto Orfao asegura que han podido observar cómo, mediante la utilización exclusiva de parámetros de fácil acceso –medibles en una analítica convencional de sangre–, es posible hacer un pronóstico fiable de la evolución a medio plazo de los pacientes con mastocitosis sistémica, sin necesidad de someter al paciente durante su seguimiento clínico a procedimientos mucho más invasivos, como es el aspirado de médula ósea, ni necesidad de em-

plear técnicas analíticas mucho más complejas, como el análisis de mutaciones que no están disponibles de forma habitual en todos los laboratorios clínicos. «Los parámetros necesarios en los métodos pronósticos propuestos son medibles en análisis de sangre y la técnica necesaria está disponible en laboratorios de diagnóstico clínico de todo el mundo, pues se emplean en modelos ya existentes».

Para la realización de este trabajo, tal y como detalla el investigador Javier I. Muñoz González, se ha contado con la participación de 1.275 pacientes, esta cifra solo ha sido posible porque el grupo de investigación está trabajando en una red de centros de excelencia, que incluye al centro de referencia nacional para esta enfermedad (CSUR Mastocitosis, Hospital Virgen del Valle, Toledo) y por contar con la colaboración de varios centros de referencia a nivel internacional de Italia, Alemania, Austria y Estados Unidos.

Todo empezó, relata García-Montero, porque llevan tiempo trabajando en el desarrollo de modelos predictivos de la gravedad de la mastocitosis sistémica y se dieron cuenta que durante los dos últimos

años se habían publicado siete modelos de clasificación pronóstica diferentes, lo que provocaba una gran incertidumbre en los médicos, que no tenían claro cuál o cuáles serían los más idóneos para emplear en la rutina diagnóstica y la práctica asistencial para intentar identificar correctamente aquellos pacientes con riesgo de progresión hacia formas graves o de muerte.

«Nos dimos cuenta de que los modelos publicados con anterioridad habían analizado diferentes parámetros clínicos, con lo cual no eran comparables y además tampoco había ningún estudio que hubiese analizado de forma conjunta y en un mismo grupo de pacientes todos los modelos. Por ello, nos planteamos, por un lado, elaborar y validar un sistema global de estratificación pronóstica partiendo de todos los parámetros que habían sido identificados como factores de riesgo en los distintos modelos; y, por otra parte, comparar los nuevos modelos con todas las clasificaciones de riesgo disponibles», añade.

A diferencia de los otros modelos existentes, el desarrollado por este equipo salmantino surge fruto de la evaluación simultánea de todos aquellos parámetros identificados como factores pronósticos independientes. De igual manera, en este trabajo se comparan la capacidad de todos los modelos pronósticos propuestos hasta la fecha de predecir la progresión de los pacientes hacia formas más avanzadas de la enfermedad o la muerte. «Lo cual ha esclarecido las dudas respecto a qué modelo pronóstico se debe aplicar en cada paciente», sostiene Orfao.

La mastocitosis sistémica se origina en una célula madre por lo que aunque el mastocito suele ser el protagonista de la enfermedad, ya que es la célula que genera la mayor parte de sintomatología clínica, por lo que, en su opinión, es muy importante conocer la relación que existe entre estos mastocitos patológicos y el resto de las diferentes células responsables de la respuesta inmunológica para poder llegar a comprender con exactitud cuál es el comportamiento clínico-biológico y cómo evoluciona la enfermedad hacia formas más graves. Por este motivo, avanzan que los próximos estudios se centrarán en la modulación de la respuesta inmunológica en la mastocitosis sistémica. Además, de forma paralela y con el apoyo de la industria farmacéutica, se llevarán a cabo varios ensayos clínicos de nuevos y prometedores fármacos que podrían suponer un gran avance en el tratamiento de los pacientes.