

Síndromes mielodisplásicos y síndromes de superposición mielodisplasia / neoplasia mieloproliferativa



Coordinadoras:

Belli, Carolina
cbelli@hematologia.anm.edu.ar

Enrico, Alicia
aliciaenricomattos@gmail.com

Autores:

Alfonso, Graciela
Arbelbide, Jorge
Basquiera, Ana Lisa
Cismondi, Valeria
Crisp, Renée
De Dios Soler, Marcela
Flores, María Gabriela
González, Jacqueline
Iastrebner, Marcelo
Kornblihtt, Laura
Lazzarino, Carolina
Narbaitz, Marina
Novoa, Viviana
Nucifora, Elsa
Perusini, Agustina
Rivas, María Marta
Romero, Ana Laura

Declaración de conflictos de interés:

La Dra María Marta Rivas declara haber recibido honorarios por parte de Novartis y Varifarma por concepto de conferencias en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.

Índice**Síndromes mielodisplásicos**

Introducción	669
Diagnóstico	669
ICUS, IDUS, CHIP y CCUS.....	671
Neoplasias mieloides relacionadas a tratamiento	671
Síndrome mielodisplásico hipoplásico	672
Diagnóstico morfológico	672
Histopatología de la médula ósea	672
Citometría de flujo	673
Estudio citogenético.....	674
Estudios moleculares	675
Neoplasias mieloides con predisposición en línea germinal.....	676
Clasificaciones	677
Sistemas de predicción de riesgo	678
Tratamiento de SMD de bajo riesgo	680
1-Tratamiento de soporte.....	681
Recomendaciones sobre tratamiento de la anemia	681
Recomendaciones sobre tratamiento de la neutropenia.....	681
Recomendaciones sobre tratamiento de la trombocitopenia	681
Recomendaciones sobre el uso de quelantes del hierro.....	682
2- Recomendaciones sobre el tratamiento con lenalidomida	682
3- Recomendaciones sobre el tratamiento inmunosupresor	682
4- Recomendaciones sobre el uso de hipometilantes	683
5- Recomendaciones sobre el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénico (alo-TCPH)	683
6- Nuevas opciones de tratamiento de la anemia en los SMD de BR.....	683
Tratamiento de SMD de alto riesgo	683
1- Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (alo-TCPH).....	684
2- Tratamiento hipometilante	684
3- Quimioterapia intensiva.....	685
4- Nuevas opciones	685
Bibliografía recomendada.....	687
Síndromes de superposición mielodisplasia/neoplasia mieloproliferativa	688
Introducción	688
Leucemia mielomonocítica crónica	688
Generalidades	688
Tratamiento.....	690
Leucemia mieloides crónica atípica	691
Generalidades	691
Tratamiento.....	692
Leucemia mieloides crónica juvenil.....	693
Generalidades	693
Tratamiento.....	694
Mielodisplasia/mieloproliferativo con sideroblastos en anillo y trombocitosis	694
Generalidades	694
Tratamiento.....	694
SMP/SMD inclasificable.....	695
Generalidades	695
Tratamiento.....	695
Bibliografía	696
Anexo. Esquemas de tratamiento.....	696

Síndromes Mielodisplásicos

Introducción

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades clonales (neoplásicas) adquiridas de las células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea, que se caracterizan por una hematopoyesis inefectiva con alteraciones funcionales y morfológicas de los progenitores, desarrollo de citopenias periféricas y la posibilidad de evolucionar a leucemia mieloide aguda (LMA). Los SMD pueden clasificarse como primarios o “de novo” (SMDp) o secundarios (SMDs). Los SMDp se desencadenan sin causa aparente, a diferencia de los SMDs los cuales se asocian a una exposición previa a quimioterapia (agentes alquilantes e inhibidores de la topoisomerasa), terapia radiante, algunos agentes inmunosupresores y/o factores ambientales como el benceno y sus derivados.

Tienen una edad mediana entre 65-70 años al momento del diagnóstico y una incidencia de 3-5 cada 100.000 habitantes/año, la cual aumenta con la edad, siendo de 20 cada 100.000 en los mayores de 70 años. Menos del 5% de los casos pueden ser diagnosticados en edades pediátricas y presentar características especiales.

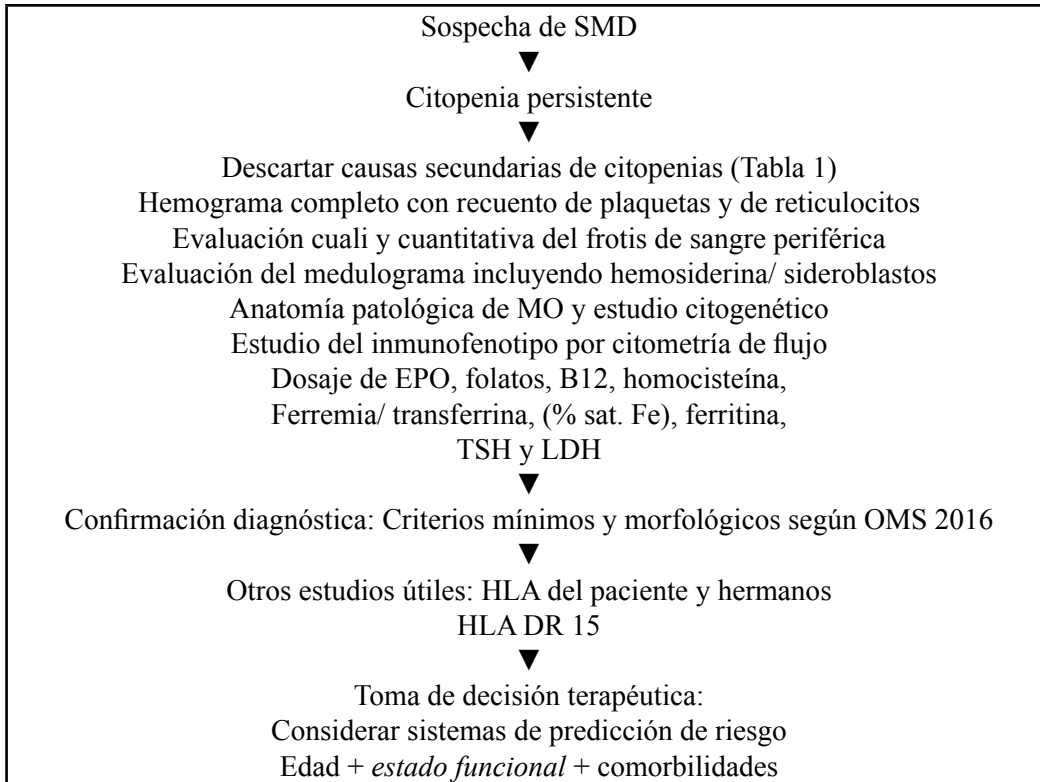
Diagnóstico

El diagnóstico de mielodisplasia es complejo. El hematólogo deberá evaluar los antecedentes, la clínica del paciente, la sangre periférica y la médula ósea en cuanto a su morfología y a sus valores absolutos y relativos, la bioquímica general, la bacteriología y virología.

Tabla 1. Diagnósticos diferenciales

- Deficiencia de B12, hierro y folatos
- Exposición a metales pesados y otros tóxicos
- Terapéutica citotóxica reciente
- Inflamación incluyendo cáncer y enfermedades reumatológicas
- Infecciones virales como parvovirus, HIV, hepatitis C y B, entre otras
- Enfermedad crónica hepática, alcoholismo, hiperesplenismo e hipertensión portal
- Enfermedad renal
- Síndromes mieloproliferativos
- Otras insuficiencias medulares: adquiridas o congénitas
- Efectos colaterales de otras medicaciones

Si bien la presencia de estas situaciones no excluye completamente el SMD, obliga a un mayor esfuerzo diagnóstico.

Figura 1: Algoritmo Diagnóstico**Tabla 2.** Criterios mínimos de diagnóstico de SMD**(A) Pre-requisitos esenciales**

1. Al menos una *citopenia persistente*: Hb <11 g/dL (La clasificación de la OMS 2016 propone disminuir el límite en 10 g/dL); neutrófilos <1,8 x 10⁹/L o plaquetas <100 x 10⁹/L (Se debe tener en consideración los factores propios del paciente, como las características étnicas, altitud de su lugar de residencia y los valores de referencia definidos por el laboratorio local).
2. Exclusión de otras enfermedades, hematológicas o no, como causa primaria (Tabla 1).

(B) Criterios decisivos

1. Displasia en al menos 10% de las células en al menos una de las líneas celulares en médula ósea: eritroide (o >15% de sideroblastos en anillo), granulocítica y/o megacariocítica.
2. Porcentaje de blastos en el aspirado medular entre 5-19%.
3. Anomalías cromosómicas recurrentes características (por citogenética, Tabla 7).

(C) Co-criterios

1. Inmunofenotipo anormal identificado por citometría de flujo en células de MO con múltiples aberraciones asociadas con un fenotipo de SMD (Tabla 5).
2. Evidencia molecular de monoclonalidad diagnosticado por ensayo HUMARA o técnicas de “microarrays”, o presencia de mutaciones puntuales características.
3. Hallazgos anormales en la histopatología de la MO (>10% de micromegacariocitos displásicos detectados por inmunohistoquímica, localización anormal de progenitores, cluster de CD34+)

Si cumplen (Ver tabla 3)

(A) y no (B) pero presentan características clínicas típicas de SMD, sería “altamente sospechoso de SMD”.

Sólo (A): ver Citopenia idiopática de significado indeterminado (ICUS).

(A) + alteración clonal inespecífica: ver Citopenia clonal de significado indeterminado (CCUS).

ICUS, IDUS, CHIP y CCUS

Existen situaciones donde no se reúnen los criterios mínimos diagnósticos de SMD aunque la citopenia y la displasia estén presentes. Se recomienda un monitoreo, al menos, cada 6 meses.

ICUS: citopenia idiopática de significado incierto. Citopenia(s) periférica persistente por al menos 4 meses. Pueden o no tener displasia leve y no hay evidencia de hallazgos genéticos adquiridos. Sólo una minoría evoluciona a SMD.

IDUS: displasia idiopática de significado indeterminado. Definida por la ausencia de citopenias periféricas y presencia de displasia. Se desconoce la posterior evolución a SMD o cuál es su etiología.

CCUS: citopenia clonal de significado incierto. Pueden o no tener displasia leve. Los pacientes que presentan hallazgos clonales poseen un riesgo incrementado de evolucionar a SMD con un período de latencia menor que los IDUS

CHIP: hematopoyesis clonal de potencial indeterminado. Presentan mutaciones somáticas y riesgo incrementado de progresión a neoplasia hematológica (0,5-1%/ año). Ausencia de citopenias y de displasia. Estos individuos poseen un riesgo incrementado de padecer enfermedad coronaria, accidentes cerebrovasculares isquémicos y mortalidad por otras causas no hematológicas.

Tabla 3. Espectro de desórdenes hematopoyéticos mieloides indolentes

Característica	ICUS	IDUS	CHIP ^c	CCUS	SMD
Mutación somática	-	-	+/- ^{a,b}	+/- ^{a, b}	+/-
Cariotipo clonal	-	-	+/- ^{a,b}	+/- ^{a, b}	+/-
Displasia en MO	-	+	-	-	+
Citopenia	+	-	-	+	+
Tratamiento	Observación			Obs/Soporte/ Factores de crecimiento	Conforme al riesgo

a: Hallazgos citogenéticos diferentes de los mencionados en la tabla 7, en al menos 2 metafases, y/o mutaciones somáticas con una frecuencia alélica (VAF) >2%.

b: Pacientes con mutaciones con un VAF >10% incluyendo los genes de la maquinaria de empalme, *RUNX1* y/o *JAK2* poseen valor predictivo positivo para neoplasias mieloides (SMD, NMP y LMA. Mientras que, las mutaciones en *DNMT3A*, *ASXL1* y *TET2*, el valor predictivo es menor.

c: *DNMT3A*, *ASXL1*, *TET2*, *RUNX1*, *JAK2*, *PPM1D* y *TP53* figuran como los hallazgos más frecuentes.

Neoplasias mieloides relacionadas a tratamiento

Según la clasificación OMS 2016, mantienen una categoría distinta en la clasificación.

Pueden presentarse como SMD o LMA (t-SMD o t-LMA).

Se asocian en particular al uso de agentes alquilantes (mostazas nitrogenadas, nitrosoureas, clorambucilo, ciclofosfamida, melfalán, busulfán) o inhibidores de topoisomerasa (etopósido, antracíclicos) y radioterapia. T-SMD por exposición a agentes alquilantes o radioterapia: el período de latencia es de 5 a 10 años y parecería ser dosis dependiente. Se caracterizan por la presencia de deleciones de los cromosomas 5 y 7 y por alteraciones citogenéticas complejas.

T-SMD por exposición a inhibidores de topoisomerasa: es menos frecuente, dosis dependiente, con un período corto de progresión leucémica y, generalmente, sin fase mielodisplásica previa. Se relaciona más a translocaciones citogenéticas balanceadas, especialmente en el cromosoma 11q23.

Se ha descrito también asociación entre el uso de inmunosupresores como la azatioprina con pérdidas totales o parciales de los cromosomas 5 y 7.

El pronóstico a largo plazo es desfavorable para cualquier tipo de t-SMD (mayor riesgo de muerte y un 30% evoluciona a LMA dentro de los 5 años).

Los genes mayoritariamente afectados son TP53 (38%) y PPM1D (15%), cuya frecuencia de aparición es superior que en los SMD de novo (~5%).

Síndrome mielodisplásico hipoplásico

Aproximadamente en el 10% de los SMD la médula ósea es hipocelular para la edad (menor a 30% de celularidad en menores de 60 y < a 20% en ≥ 60).

Se produce por eritropoyesis inefectiva, e inhibición de las células progenitoras. No definido en la clasificación de la OMS 2017.

De pronóstico más favorable, con menor progresión a leucemia y mayor sobrevida. Se debe considerar el diagnóstico diferencial con anemia aplásica:

- presencia de displasia significativa de serie mieloide y megacariocítica,
- el incremento de blastos CD34 positivos
- alteraciones citogenéticas (excepto trisomía 8, frecuente en anemia aplásica) son útiles para orientar el diagnóstico de SMD.

Presentaría menor incidencia de *RUNX1*, *ASXL1*, *DNMT3A*, *EZH2* y mutaciones de TP53 que los pacientes con médula ósea hiper o normocelular.

Puede beneficiarse con tratamiento inmunosupresor (ATG-Ciclosporina).

Diagnóstico morfológico:

Es la base fundamental para el diagnóstico y la estratificación de riesgo.

Recomendaciones

- Adecuados frotis de SP y MO con tinción de Wright-Giemsa.
- Recuento diferencial (cuando sea posible) en SP (200 células) y MO (500 células)
- Morfología medular: evaluación de celularidad, maduración, estroma.
- El límite de células displásicas en una o más líneas celulares se mantiene en 10% o más (o >15% de sideroblastos en anillo).
- Ser cuidadoso antes de diagnosticar SMD, sobre todo cuando la displasia es sutil o cuando está restringida a una línea celular.
- Descartar causas de displasia de características reactivas.
- Se reconoce que pacientes con causas no neoplásicas de citopenias o individuos normales pueden presentar displasia en > 10%
 - CD34 no recomendado como sustituto de la evaluación citomorfológica: *LOS BLASTOS PUEDEN NO SER CD34+*
- por citometría de flujo (CMF): la muestra puede hemodiluirse.
- por inmunohistoquímica (IHQ) en BMO puede ser útil cuando el aspirado se hemodiluye o no puede obtenerse.

Tabla 4. Características altamente sospechosas de SMD

• Granulocitos:	Neutrófilos agranulares Pelger-Hüet
• Megacariocitos:	Micromegacariocitos Hipolobulados Bi o multinucleados
• Serie eritroide:	Núcleo asimétrico o múltiple Puentes internucleares Sideroblastos anillados
• Distinguir:	Blastos: agranulares vs granulares Promielocitos: vs blastos granulares

Histopatología de la médula ósea

- *Recomendación: biopsia adecuada: 2-4 cm.*
- *Permite excluir otras patologías y aporta la siguiente información:*
- Celularidad medular, ajustada a la edad (generalmente es hiper celular pero, puede ser normo o hipo-

celular).

- Disposición arquitectural, conservación o pérdida de la topografía normal de las progenies y cambios estromales.
- Descripción de alteraciones citomorfológicas, especialmente en la serie megacariocítica.
- Presencia de reacciones estromales. Con técnica de reticulina se estudia la trama fibrilar reticular, graduándose de acuerdo al consenso Europeo 2005:

-FM 0: *Fibras de reticulina aisladas, lineales, sin intersecciones; trama correspondiente a medula ósea normal.*

-FM 1: *Trama laxa de fibras con presencia de intersecciones (entrecruzamientos), particularmente en áreas perivasculares.*

-FM 2: *Incremento difuso y denso de fibras de reticulina, con numerosas intersecciones, con ocasional presencia de focos de haces de colágeno y/o osteoesclerosis focal.*

-FM 3: *Incremento difuso y denso de fibras de reticulina con numerosas fibras cruzadas, haces de colágeno densos y osteoesclerosis asociada.*

- Inmunohistoquímica complementaria para detectar acúmulos multifocales de células progenitoras CD34+, antiguamente denominados: ALIP, por "Localización Anormal de Precursores Inmaduros".
- Un panel mínimo recomendable incluye CD34 (células progenitoras), marcadores megacariocíticos (CD31, CD61), Mieloperoxidasa (serie mieloide), CD71 y Glicoforina A (serie eritroide). Para serie monocitoide los marcadores son CD14, CD163 y CD68 (PGM1). Puede agregarse CD117 en casos seleccionados en los que se observen blastos que no expresen CD34. Otros marcadores que pueden ser utilizados en casos seleccionados son: triptasa de mastocitos, CD3, CD20 entre otros. La expresión proteica de TP53, que no se observa en la medula ósea normal, se evalúa sobre el núcleo eritroide y se gradúa en forma cualitativa como débil, moderada y fuerte. Según el grado de expresión, puede correlacionarse con la presencia de mutaciones y se cita como de valor pronóstico independiente en la predicción de riesgo de evolución a LMA.
- Aumento de angiogénesis (microvasos con endotelios CD34+).

Nivel de evidencia: 2 A.

Citometría de flujo (CMF)

La presencia de anomalías fenotípicas evaluada mediante CMF puede ser útil como cocriterio diagnóstico, en el establecimiento de pronóstico y monitoreo del tratamiento

*Es una técnica rápida, sensible y específica con utilidad en:

- Diagnóstico:
 - MO con cambios displásicos mínimos
 - Porcentaje blastos en MO en rango normal pero con anomalías fenotípicas
 - En los SMD con displasia unilínea puede detectar displasia en múltiples linajes
- Monitoreo del tratamiento:
 - Detección precoz de progresión a LMA (aumento de blastos)
 - Búsqueda de enfermedad mínima residual (sensibilidad 10⁻⁴) de acuerdo a la metodología utilizada
- Evaluación de pronóstico:
 - Riesgo individual (expresión aberrante de CD7, CD56, CD5 en precursores CD34, riesgo de progresión a LMA)

*No existe un único marcador específico de SMD, pero la presencia de múltiples anomalías fenotípicas predice la presencia de un desorden mieloide clonal.

*La CMF debe interpretarse integrada y, de ser posible, informada junto a la citomorfología, citogenética e histopatología.

Recomendaciones

- Enviar la MO a un laboratorio con todas las variables del análisis inmunofenotípico estandarizadas (European LeukemiaNet, Euroflow)

- Las combinaciones de 8 colores son las sugeridas por sus ventajas en cuanto a la estandarización de la técnica y la información ofrecida.
- La única muestra válida es la MÉDULA ÓSEA ya que permite evaluar los distintos estadios madurativos de las poblaciones hematopoyéticas.
- El procesamiento de la muestra debe realizarse dentro de las 24 hs.
- Anticoagulante recomendado: EDTA.
- La contaminación de la muestra con sangre periférica puede alterar los valores porcentuales de las células genuinamente medulares.

Tabla 5. Alteraciones fenotípicas más frecuentes en células precursoras de la MO con SMD

<p>Progenitores CD34+ mieloides</p> <ul style="list-style-type: none"> • aumento porcentual de células CD34+(dentro del total de células nucleadas) • aumento porcentual de células CD34- CD117+(dentro del total de células nucleadas) • expresión de CD11b y/o CD15 • aumento de la subpoblación CD34+ 38+débil • expresión alterada (ausencia/disminución/sobreexpresión) de CD13, CD33, CD45, CD117 o HLA-DR • expresión de antígenos linfoides (TdT, CD5, CD7, y/o CD56) • dispersión lateral de la luz (SSC) anormal (granularidad) <p>Progenitores CD34+ linfoides</p> <ul style="list-style-type: none"> • disminución relativa (porcentaje de CD19+ CD10+ en el gate CD34+) • ausencia de expresión de CD79a citoplasmático

Tabla 6. Alteraciones fenotípicas en células maduras de la MO con SMD

<p>Serie granulocítica neutrófila</p> <ul style="list-style-type: none"> • hipogranularidad (disminución de SSC, evaluado en relación al SSC de los linfocitos) • anormalidad en los patrones de maduración (CD16/CD13, CD13/CD11b) • expresión de CD117, HLA-DR • expresión de antígenos linfoides (CD56) • expresión anormal de CD15, CD36, CD64, CD33, o CD45 • asincronismo en la expresión de CD10 y CD16 • disminución del porcentaje de granulocitos neutrófilos (en relación al de linfocitos) <p>Serie monocítica</p> <ul style="list-style-type: none"> • alteración en la granularidad (SSC) • expresión disminuida de CD45 • anormalidad en los patrones de maduración con CD35, HLADR, CD11b, CD13, CD64, CD36, CD14, CD300e (IREM-2) • ausencia de expresión de CD13, CD33 • expresión de antígenos linfoides (CD56), con excepción del CD4 <p>Serie eritroide nucleada</p> <ul style="list-style-type: none"> • aumento porcentual de células eritroides nucleadas post lisis • aumento de precursores CD34- 117+ 105+ • expresión anormal de CD71, CD36, CD235a (glicA), CD105 <p>Linaje megacariocítico</p> <ul style="list-style-type: none"> • No se estudia

Nivel de evidencia: 2 A.

Estudio citogenético

El establecimiento del cariotipo en MO sigue siendo un estudio fundamental, tanto para la confirmación diagnóstica como para la estratificación de riesgo.

La frecuencia de alteraciones cromosómicas clonales en los SMD de novo varía entre 40-50% y se incrementa a medida que aumenta el riesgo.

Recomendaciones

- Es una metodología que posee alta especificidad y baja sensibilidad.
- Se debe analizar un mínimo de 10 (20) metafases en el caso de un cariotipo alterado y 20 (25) metafases cuando el resultado es normal.
- Se debe hacer en MO con heparina (1-2 ml del primer aspirado).
- Deben ser procesadas dentro de las 24 hs de la extracción.
- La MO no debe ser congelada, si puede ser refrigerada.
- En ausencia de displasia:
 - La presencia de alteraciones citogenéticas recurrentes debe ser confirmada por citogenética convencional (no por FISH)
 - La presencia de -Y, +8, +15 y del(20q) no son consideradas como definitorias ya que son inespecíficas.
- El estudio de FISH es complementario:
 - En el caso de no obtener células en división o número insuficiente de metafases.
 - Utilizar un panel de sondas (mínimo: cep8, cepY, 7q22/36, 5q31-q33, 20q, 17p/TP53): los pacientes pueden presentar más de una alteración citogenética.

Tabla 7. Alteraciones citogenéticas presuntivas

Desbalanceadas	Balanceadas
<ul style="list-style-type: none"> • -5/del(5q) [10-15%] • -7/del(7q) [10%] • i(17q)/ t(17p) [2-3%] • -13/del(13q) [1-2%] • del(11q) [1-2%] • t(12p)/del(12p) [1-2%] • del(9q) [1%] • idic(Xq) [1%] 	<ul style="list-style-type: none"> • t(3;21)(q26.2;q22.1) [<1%] • t(1;3)(p36.3;q21.1) [<1%] • inv(3)(q21q26.2) [1%] • t(6;9)(p23;q34) [1%] • t(11;16)(q23;p13.3) [<1%] • t(2;11)(p21;q23) [<1%]
<ul style="list-style-type: none"> • Cariotipos Complejos (3 o más alteraciones incluyendo al menos una de las mencionadas) 	

Nivel de evidencia: 1

Estudios moleculares

- Se recomienda
 - La búsqueda de mutaciones en TP53 en pacientes con del(5q), sobre todo en aquéllos que pierden respuesta a lenalidomida.
 - La búsqueda de mutaciones utilizando un panel amplio en pacientes jóvenes de riesgo Intermedio según el IPSS-R.

Consideraciones generales.

El 74-91% de los pacientes pueden presentar, al menos, 1 mutación que puede involucrar a más de 40 genes, incluyendo miembros de la maquinaria de empalme, reguladores epigenéticos, factores de transcripción, remodeladores de la cromatina, cohesinas, reparación del daño al ADN, entre otros.

Ninguno de los genes en particular se encuentra afectado en más del 25-33% de los pacientes.

El Grupo Internacional de SMD se encuentra elaborando el IPSS molecular. Sin embargo, el número de mutaciones concomitantes se asocia con adversidad.

No se recomienda la búsqueda de mutaciones para el establecimiento de diagnóstico de SMD ya que pueden encontrarse en población normal (consultar: CHIP, ICUS y CCUS). Sin embargo, la ausencia de mutaciones utilizando un panel amplio sugeriría considerar diagnósticos alternativos.

La patología es dinámica, por lo que el estudio debería repetirse durante el seguimiento: el incremento en la frecuencia alélica o la aparición de nuevas mutaciones se asocia a progresión.

Algunas de las variantes observadas pueden ser germinales, sobre todo cuando su frecuencia alélica es cercana al 50% (Ver mutaciones germinales)

Tabla 8. Alteraciones moleculares más frecuentes

Gen	Frecuencia (%)	Asociación clínica	Pronóstico	Respuesta a HMT	TCPH
<i>SF3B1</i>	25-33	Sideroblastos anillados	Favorable		
<i>TET2</i>	25-30	Cariotipo normal	Neutral	Respuesta?	Adverso
<i>ASXL1</i>	15-25	Aumento de blastos plaquetopenia >% en LMMC	Neutral /adverso	Contradictorio	Adverso
<i>DNMT3A</i>	12-18	Cariotipo normal	Neutral / adverso	Respuesta	Adverso
<i>SRSF2</i>	10-18	Incremento de blastos Plaquetopenia >% en LMMC	Neutral / adverso		
<i>RUNX1</i>	10-15	Aumento de blastos Plaquetopenia Puede ser germinal	Adverso		
<i>UA2F1</i>	8-12	Plaquetopenia, del(20q)	Adverso		
<i>TP53</i>	8-12	Aumento de blastos Plaquetopenia Cariotipos complejos Pobre respuesta a LEN en pacientes con del(5q)	Muy adverso	Sensibilidad a DAC con pronta recaída	Muy adverso
<i>NRAS</i>	5-10	Incremento de blastos Plaquetopenia >% en LMMC	Adverso		Menor sobrevida
<i>EZH2</i>	6-8	>% en LMMC	Adverso		
<i>IDH1/2</i>	6-8%	Terapias diana	Adverso o inde- terminado		

Sólo se mencionan, a modo de ejemplo, los más frecuentes y/o relevantes.

Nivel de evidencia: 2A, 2B o 3 dependiendo del gen

Neoplasias mieloides con predisposición en línea germinal

- Estos síndromes son relativamente raros y contribuyen a <5% de todos los casos con SMD/LMA.
- En caso de observarse mutaciones asociadas a estos síndromes en muestras provenientes de sangre periférica o médula ósea (sobre todo con una frecuencia alélica cercana al 50% o superior), se recomienda la confirmación en otro tejido de diferente origen embrionario, como por ejemplo: piel o mucosa yugal.
- Algunos de estos pacientes suelen pasar desapercibidos al aplicar los algoritmos usuales de diagnóstico.
- Las mutaciones pueden aparecer *de novo* o ser heredadas.
- Se definen como familiares cuando dos o más miembros relacionados de una familia poseen antecedentes de SMD/LMA.
- Las familias pueden mostrar variaciones en el fenotipo de la enfermedad, períodos de latencia y penetrancia de los portadores.
- Hasta el momento, a pesar de la utilización de paneles o análisis de exomas, en alrededor del 50% de las familias no ha podido ser identificada la lesión genética causal.
- Se recomienda asesoramiento genético familiar con médicos genetistas especializados y la cuidadosa selección de los donantes en caso de indicación de TACPH.

- El diagnóstico debe sospecharse en pacientes con:
- Historia personal de múltiples cánceres.
 - Antecedente de larga evolución de trombocitopenia, propensión a sangrado o macrocitosis.
 - Pariente en primer o segundo grado con un tumor sólido relacionado a predisposición germinal (i.e. sarcoma, cáncer de mama a temprana edad o tumor cerebral).
 - Uñas anormales o pigmentación de la piel, leucoplaquia oral, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad del hígado inexplicable, linfoedema, infecciones atípicas, deficiencias inmunes, baja estatura, entre otros (en el paciente o en un familiar en primera o segundo grado).
- Los genes más frecuentemente afectados son: ANKRD26, DDX41, GATA2 y RUNX1.
- Los síndromes pueden dividirse en tres grandes grupos:
 - **Sin desorden pre-existente ni disfunción orgánica**
 - CEPBA: se hereda una copia mutada, posee una penetrancia casi completa, en estado bialélico el pronóstico es favorable
 - DDX41: <0,7% de las neoplasias mieloides, existe un subgrupo significativo de mutaciones bialélicas, mediana de edad de 62 años, alta penetrancia, leucopenia con MO hipocelular y displasia eritroide, pronóstico desfavorable, posible respuesta a lenalidomida
 - **Acompañando un desorden plaquetario pre-existente**
 - Suelen presentar sangrados fuera de relación a su recuento plaquetario o requerir transfusiones frente a una intervención quirúrgica
 - RUNX1: autosómico dominante, presentación clínica y afectación de la función plaquetaria variable, la agregación plaquetaria in vitro suele estar afectada, con una penetrancia del 44% y una edad al diagnóstico de SMD/LMA de 33 años.
 - ANKRD26: autosómico dominante, trombocitopenia moderada por afectación de en la formación de proplaquetas, la agregación plaquetaria in vitro suele ser normal y los niveles de TPO elevados.
 - ETV6: autosómico dominante, trombocitopenia variable con plaquetas de tamaño normal, megacariocitos hiposegmentados y moderada diseritropoyesis.
 - **Asociado con la disfunción de otro órgano u otras alteraciones fenotípicas no hematológicas**
 - GATA2: es un factor de transcripción que regula la hematopoyesis, la autoinmunidad, la inflamación y el desarrollo. La mediana de presentación es 20 años, 64% con infecciones, 21% con SMD/LMA y 9% linfoedema. Se asocia a monosomía 7 o +8, MO hipocelular y displasia multilinea, incremento de la fibrosis reticulínica y el 70% evoluciona a LMA con una mediana de 29 años.
 - Asociado a un síndrome de falla medular hereditario, desórdenes de la biología de los telómeros (anemia de Fanconi, disqueratosis congénita, síndrome de Noonan, neurofibromatosis, síndrome de Down, entre otros (ver capítulo correspondiente).

Nivel de evidencia: 2A.

Clasificaciones

El grupo FAB, en 1982, realizó la primer clasificación sistemática en base a un criterio morfológico, que tenía en cuenta el porcentaje de blastos, la presencia de monocitosis y el porcentaje de sideroblastos en anillo (SA), definiendo 5 subtipos AR, ARSA, AREB, AREB-T, LMMC.

La OMS, desde 2001 hasta la última clasificación de 2016, introdujo sucesivos cambios, agregando entidades, fijando el límite de <20% para el diagnóstico de LMA y, al haber excluido los pacientes con LMMC, se define un nuevo grupo de NMP/SMD.

Tabla 9. Clasificación OMS (2016)

Nombre	Lineas Displ	Citopenias	SA	Blastos SP o MO	Cariotipo Convencional
SMD con displasia unilínea (SMD-DU)	1	1-2	<15%/ <5%#	MO<5%, SP<1% s/bastones de Auer	Cualquier hallazgo, menos del(5q)
SMD con displasia multilínea (SMD-DM)	2-3	1-3	<15%/ <5%#	MO<5%, SP<1% s/bastones de Auer	Cualquier hallazgo, menos del(5q)
SMD con sideroblastos en anillo y displasia unilínea (SMD-SA-DU)	1	1-2	≥15%/ ≥5%#	MO<5% SP<1% s/ bastones de Auer	Cualquier hallazgo, menos del(5q)
SMD con SA y displasia multilínea (SMD-SA-DM)	2-3	1-3	≥15%/ ≥5%#	MO<5% SP<1% s/ bastones de Auer	Cualquier hallazgo, menos MDS con del(5q)
SMD asociada con del (5q) aislada	1-3	1-2	No o aislados	MO<5%, SP<1% s/ bastones de Auer	Del(5q) aislado o acompañado que no sea -7/del(7q)
SMD con exceso de blastos tipo 1 (SMD-EB-1)	0-3	1-3	No o aislados	MO 5%-9% SP 2%-4% s/ bastones de Auer	Cualquier hallazgo
SMD con exceso de blastos tipo 2 (SMD-EB-2)	0-3	1-3	No o aislados	MO 10%-19% SP 5%-19% o bastones de Auer	Cualquier hallazgo
SMD no clasificable (SMD-I)					
con 1% blastos en SP	1-3	1-3	No o aislados	MO <5%, SP 1% s/ bastones de Auer	Cualquier hallazgo
displasia unilínea y pancitopenia	1	3	No o aislados	MO<5%, SP<1% s/ bastones de Auer	Cualquier hallazgo
basada en hallazgos citogenéticos	0	1-3	<15%	MO<5%, SP<1% s/ bastones de Auer	Ver tabla 7

en presencia de mutaciones en SF3B1

Nivel de evidencia para ambas clasificaciones: 1

Sistemas de predicción de riesgos**IPSS (Índice Pronóstico Internacional)**

Es uno de los scores más ampliamente utilizados y es considerado el patrón oro de los sistemas de predicción de riesgo.

Tabla 10. IPSS. Puntaje de las variables pronósticas incluidas.

Variable	0	0,5	1	1,5	2
% de blastos MO	<5	5-10		11-20	21-30
Cariotipo*	bueno	intermedio	pobre		
Citopenias**	0/1	2-3			

Cariotipo*:

Bueno: normal, -Y, del (20q), del (5q).

Pobre: alteraciones del cromosoma 7, alteraciones complejas (3 o más).

Intermedio: +8 y otras anormalidades.

Citopenias**: Hb <10 g/dL, Neutrófilos <1,8x10⁹/L, plaquetas <100x10⁹/L

Tabla 11. Sobrevida y tiempo a la transformación leucémica

Grupo de riesgo	Puntaje	Mediana de sobrevida (años)	Tiempo a la progresión a LMA del 25% (años)
Bajo	0	5,7	9,4
Intermedio I	0,5 – 1,0	3,5	3,3
Intermedio II	1,5 – 2,0	1,2	1,1
Alto	≥ 2,5	0,4	0,2

Nivel de evidencia: 1

WPSS (Índice de Pronóstico basado en la Clasificación de la WHO 2001)

Se caracteriza por ser un sistema dinámico (realizable en cualquier etapa evolutiva), jerarquiza el requerimiento transfusional y lograr mejor estratificación de los SMD. Excluye LMMC, SMD-t (secundarios o relacionados a terapéutica) y los SMDi. Malcovati y col., 2011, proponen límites de hemoglobina de acuerdo al sexo: Mujeres <8 g/dL y Varones <9 g/dL, en vez del requerimiento transfusional, por ser considerado un parámetro subjetivo.

Nivel de evidencia: 2 A

MDARSS (Sistema de Pronóstico del M. D. Anderson Cancer Center)

Las variables incluidas en este sistema son: estudio citogenético, recuento plaquetario, nivel de hemoglobina, estado funcional, recuento de leucocitos, porcentaje de blastos en MO, edad y requerimiento transfusional.

Nivel de evidencia: 2 A

IPSS-R (IPSS Revisado)

Se basa en la evaluación de 7012 pacientes y define 5 grupos de riesgo. Utiliza las mismas variables del IPSS pero subdivididas en más categorías de acuerdo a la profundidad de las citopenias, porcentaje de blastos y 5 grupos para el cariotipo.

La Tabla 14 muestra una comparación entre los diferentes índices de pronóstico publicados.

Tabla 12. IPSS-R. Puntaje de las variables pronosticas incluidas.

Característica	0	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0	4,0
Riesgo citogenético	Muy bueno		Bueno		Intermedio	Pobre	Muy Pobre
% blastos en MO	0 - 2		3 - 4,9		5 - 10	> 10	
Hemoglobina (g/dL)	≥ 10		8 - 9,9	< 8			
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	≥ 100	50 - 99	< 50				
Neutrófilos (x 10 ⁹ /L)	≥ 0,8	< 0,8					

Riesgo citogenético:*

Muy bueno: del(11q), -Y

Bueno: normal, del(12p), del(20q), del(5q) aislado o acompañado.

Intermedio: del(7q), +8, i(17q), +19, cualquier otro hallazgo clonal

Alto: -7, rearrreglos (3q), 2 alteraciones que incluyan -7/del(7q)

Cariotipos complejos (= 3 alteraciones citogenéticas)

Muy alto: Cariotipos complejos (> 3 alteraciones citogenéticas)

Tabla 13. Sobrevida y probabilidad de transformación leucémica según IPSS-R

Grupo de riesgo	Puntaje	Sobrevida mediana (años)	Progresión a LMA del 25% (años)
Muy Bajo	0- 1,5	8,8	NA
Bajo	>1,5- 3,0	5,3	10,8
Intermedio	>3,0- 4,5	3,0	3,2
Alto	>4,5- 6,0	1,6	1,4
Muy Alto	>6,0	0,8	0,73

LMA: leucemia mieloide aguda; NA: no alcanzada.

Nivel de evidencia: 1

Tabla 14. Comparación entre índices pronóstico

Variables	IPSS	WPSS	MDARSS	IPSS-R
LMMC	con GB < 12 x 10 ⁹ /L	NO	SÍ	con GB < 12 x 10 ⁹ /L
SMD 2°	NO	NO	SÍ	NO
Trat. Previos	NO	SÍ	SÍ	NO
Grado de Citopenia	Limitado	Dependencia transfusional o niveles de Hb adaptados a sexo	Trombocitopenia y dep. transfusional	Categorías por cada citopenia
Grupos por Cariotipo	3 (Bueno, interm., pobre)	=IPSS	2 (Bueno+interm. vs pobre)	5 (Muy bueno, bueno, interm., pobre y muy pobre)
Casos Pediátricos	NO	Desconocido	Desconocido	NO

GB: Glóbulos Blancos; IPSS: Índice Pronóstico Internacional; IPSS-R: IPSS revisado; WPSS: Índice Pronóstico basado en la Clasificación de la WHO 2001; MDARSS: Sistema Pronóstico del M. D. Anderson Cancer Center.

Nivel de evidencia: 2 A

Otros factores con valor pronóstico: la edad, beta 2 microglobulina, FM 2 ó 3, expresión de TP53 por inmunohistoquímica, LDH elevada, hipoalbuminemia, presencia de mutaciones en genes específicos y comorbilidades han sido útiles para predecir pronóstico, sin embargo, su valor debe ser confirmado.

Nivel de evidencia: 2 A

Tratamiento

La terapéutica debe ser individualizada para cada paciente, se recomienda considerar edad, performance status, grupos de riesgo y comorbilidades.

Tratamiento de SMD bajo riesgo

**IPSS: Bajo/Intermedio-1, IPSS-R: Muy Bajo/Bajo /Intermedio*,
WPSS: Muy Bajo/ Bajo/ Intermedio**

**IPSS-R Intermedio puede ser considerado como de Riesgo Bajo para el manejo clínico en función de un puntaje $\leq 3,5$ o la edad, PS, y otras variables pronósticas como LDH y ferritina sérica, aplicando ajustes en su cálculo.*

Este grupo tiene una supervivencia > 3 años y con baja probabilidad de transformación a LMA.

El **objetivo del tratamiento** en los pacientes con SMD de bajo riesgo es mejorar la sintomatología y la calidad de vida. Como aun ningún tratamiento ha demostrado un incremento de la supervivencia en los

pacientes de bajo riesgo, no está justificada su indicación en ausencia de sintomatología. Por ende, mientras sólo presente citopenias leves, sin progresión y esté asintomático, se aconseja sólo observación.

Opciones terapéuticas

1. Tratamiento de soporte:
 - transfusión de hemocomponentes (GR, plaquetas)
 - agentes estimulantes (eritropoyetina, G-CSF)
 - quelantes de hierro
2. Lenalidomida
3. Tratamiento inmunosupresor
4. Agente hipometilante (azacitidina, primera opción)
5. Trasplante alogénico

1- Tratamiento de soporte

El tratamiento de soporte está orientado a mejorar los síntomas provocados por las citopenias y corregir la sobrecarga de hierro transfusional.

1A. Recomendaciones sobre tratamiento de la anemia

El soporte transfusional debe ser individualizado en este grupo de pacientes. Los criterios transfusionales no dependen de un valor preestablecido de hemoglobina, sino que depende de las manifestaciones clínicas y de las comorbilidades. Se recomiendan productos leuco-depletados y filtrados.

Nivel de evidencia 2

Para decidir el empleo de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) se debe emplear el modelo predictivo de respuesta que incluye la dependencia transfusional (≥ 2 concentrados de hematíes al mes) y los niveles de eritropoyetina endógena (≥ 500 UI/L). No se recomienda usar AEE en pacientes con los 2 factores adversos. Se aconseja iniciar con dosis altas para optimizar el tratamiento. Dosis sugeridas:

Eritropoyetinas (EPO): 40.000-60.000 UI/semana. Las guías italianas recomiendan dosis de EPO de hasta 80.000 UI/semana

Darbopoetina (DPO) dosis única de 300 mcg/semana (no disponible en nuestro país).

Nivel de evidencia 2A

La evaluación de la respuesta se debe realizar a las 8-12 semanas, pero con el uso de dosis altas se recomienda un control preliminar a las 4 semanas como también el empleo de los criterios de respuesta eritroide del IWG. En caso de respuesta eritroide, se debe ajustar la dosis o frecuencia, si fuera necesario, con el objetivo de conseguir una Hb estable no superior a 12 g/dL. En caso de falta de respuesta se sugiere añadir G-CSF (300 mcg/semanales administrados en 1 a 3 dosis por semana), durante otras 8 semanas adicionales. Se observaron respuestas con EPO sola entre el 37-50%, Epo + G-CSF entre 36-76%.

En pacientes con anemia refractaria sideroblástica se recomienda utilizar el tratamiento combinado de EPO con G-CSF desde el inicio, pero, si no hay respuesta hematológica a las 16-20 semanas, se recomienda suspenderlo. Si se observa una pérdida de la respuesta, se recomienda descartar ferropenia, y en caso de estar presente, iniciar ferroterapia.

También debe descartarse un cambio en el estado de la enfermedad mediante evaluación de la médula ósea.

1B- Recomendaciones sobre el tratamiento de la neutropenia

No se deben emplear antibióticos ni factores de crecimiento (G-CSF o filgrastim) profilácticamente en pacientes neutropénicos con SMD. G-CSF estaría indicado en pacientes con neutropenia febril o con neutropenia e infecciones severas recurrentes. Nivel de evidencia 2A

1C- Recomendaciones sobre el tratamiento de la trombocitopenia

El objetivo del tratamiento de la trombocitopenia es evitar o tratar las hemorragias graves. El soporte transfusional debe ser restrictivo, debido al riesgo de alosensibilización y refractariedad plaquetaria. No hay una cifra umbral de plaquetas para indicar las transfusiones plaquetarias, éstas se realizan en presencia de sangrado o de factores de riesgo para el mismo. *Nivel de evidencia 2A*

El uso de agentes trombopoyéticos (romiplostim y eltrombopag) como tratamiento de soporte en los SMD está todavía en desarrollo y no se recomienda fuera de ensayos clínicos. Sin embargo, pueden considerarse en pacientes con trombocitopenia severa, con menos del 5% de blastos en MO y con compromiso de vida. Indicación fuera de prospecto (*off label*).

Nivel de evidencia 2B.

Ácido aminocaproico u otros agentes antifibrinolíticos puede ser considerado en sangrado refractario a la transfusión de plaquetas.

Nivel de evidencia 2B

1D- Recomendaciones sobre el uso de quelantes del hierro

Está recomendada en los pacientes con SMD que reciben tratamiento transfusional periódico y tienen una expectativa de vida razonable (al menos un año) y en candidatos a trasplante hematopoyético.

El tratamiento quelante debe ser iniciado precozmente, una vez establecida la dependencia transfusional, y/o presencia de ferritina >1000 ng/ml con IST > 60%, con el objetivo de mantener la ferritina <1500 ng/mL y el hierro hepático (medido por resonancia magnética) < 7 mg/gr (\pm 100 μ mol/gr).

Puede utilizarse deferoxamina subcutánea o deferasirox oral. La nueva formulación deferasirox ofrece una mejor tolerancia en comparación con las tabletas dispersables.

Deferasirox: dosis 20-30 mg/kg/d con ferritina > 1000 ng/mL, ajustándola según los valores de ferritina, hierro hepático (RM) y la tolerancia. Si ferritina entre 500-1000 ng/mL y el hierro hepático controlado, se sugiere 10-20 mg/kg/día y considerar su suspensión temporal si la ferritina es < 500 ng/mL y el hierro hepático está controlado. Se debe controlar los valores de creatinina y el perfil hepático, y vigilar la aparición de toxicidad cutánea o digestiva. Valores de depuración de Cr <40 no deben recibir quelación. *Nivel de evidencia 2A*

El estudio recientemente publicado fase 2 deferasirox vs placebo (Telesto) mostró una reducción del riesgo de 36,4% en la SLE en pacientes quelados pero sin diferencias significativas en la SG.

Nivel de evidencia 1

2- Recomendaciones sobre el tratamiento con lenalidomida

La lenalidomida es de elección en pacientes con delección 5q que tienen anemia sintomática y/o dependencia transfusional con baja probabilidad de respuesta a EPO y en los que haya fracasado este tratamiento. La dosis recomendada es de 10 mg/día durante 21 días cada 28 días. El tratamiento debe mantenerse un mínimo de 3 ciclos antes de considerar su suspensión, y en ausencia de respuesta, no debe prolongarse más allá de 4 ciclos. La duración del tratamiento en los pacientes respondedores es indefinida y se continúa hasta fallo de respuesta o progresión. Se reporta respuesta transfusional global en 76%, con independencia transfusional en 67% de los pacientes. Los efectos adversos más importantes fueron neutropenia y trombocitopenia severa (55% y 45%). Debe prestarse atención a las toxicidades, fundamentalmente hematológicas, y realizar ajuste de dosis en función de las mismas. En caso de pérdida de respuesta se debe reevaluar al paciente para descartar progresión de la enfermedad.

Nivel de evidencia: 1

También se puede considerar en casos seleccionados sin delección 5q en quienes se observa una tasa de respuesta del 26%. Su indicación en este grupo de pacientes es fuera de prospecto (*off label*). *Nivel de evidencia: 2B*

3- Recomendaciones sobre el tratamiento inmunosupresor (TIS)

Las indicaciones en SMD de bajo riesgo son muy limitadas y mayormente acotadas a pacientes con SMD hipoplásicos. También puede ser indicado en pacientes sin respuesta a otras líneas previas de tratamiento y que presenten factores asociados a elevada probabilidad de respuesta. : edad inferior a 60 años, HLA DR15, IPSS RB/Int-1, menor duración del requerimiento transfusional, ausencia de blastos en MO, MO hipoplásica, clon HPN y cariotipo sin alteraciones o presencia de trisomía 8.

Se basan en el uso de globulina anti-timocítica (ATG) asociada o no a ciclosporina. Este tratamiento es complejo y tiene una importante toxicidad, por lo que únicamente debe ser administrado en centros con experiencia. *Nivel de evidencia 2B.*

4- Recomendaciones sobre el uso de hipometilantes

Podría considerarse su indicación en pacientes con SMD de bajo riesgo sin respuesta o fracaso a EPO, o con del (5q) que no responden a lenalidomida. Además de la dosis recomendada en SMD de alto riesgo de $75 \text{ mg/m}^2 \times 7$ días, el esquema de 5 días parece una opción razonable en este grupo de pacientes. El manejo global de AZA es el mismo que en los pacientes de alto riesgo y la tasa de respuesta oscila entre 30-47% con una duración de respuesta ≤ 10 meses. *Nivel de evidencia 2A*

5- Recomendaciones sobre el trasplante alogénico

En los pacientes jóvenes se debe realizar un estudio HLA junto a sus hermanos al momento del diagnóstico. El trasplante no es una opción de primera línea. Sin embargo, debe considerarse individualmente.

En pacientes con expectativa de vida de varios años se ha demostrado el beneficio de postergar el trasplante hasta el momento en que se profundizan las citopenias, aumenta el número de blastos o presentan progresión citogenética.

Sin embargo, en pacientes jóvenes que debutan sin alteraciones citogenéticas, ni blastos en sangre periférica, pero con citopenia/s severa/s, refractarios a otros tratamientos, se considerará la posibilidad de realizar un trasplante temprano para evitar la morbilidad por sangrado, infección o sobrecarga de hierro. *Nivel de evidencia: 2A.*

Los pacientes con anomalías del cromosoma 7 y cariotipo complejo presentan indicación de trasplante de CPH al momento del diagnóstico, independientemente del grupo IPSS-R.

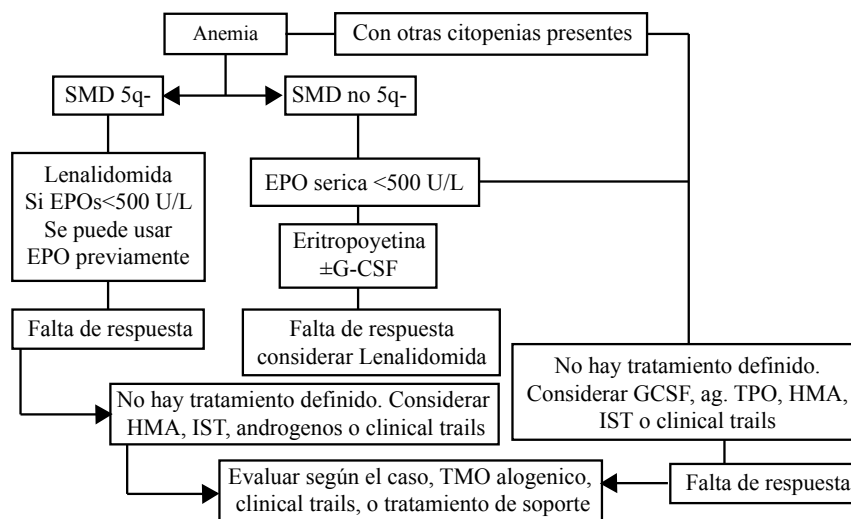
En aquellos pacientes sin cariotipo desfavorable y sin aumento de blastos, la presencia de ciertas anomalías moleculares de peor pronóstico también indicaría la necesidad de considerar trasplante. *Nivel de evidencia: 2B.*

6- Nuevas opciones de tratamiento de la anemia en los SMD de BR

Luspatercept: agente madurativo de la eritropoyesis: demostró capacidad de incrementar la hemoglobina con limitada toxicidad en un estudio fase 2 en pacientes con SMD de bajo riesgo. Se reporta 63% de respuesta eritroide y 38% de independencia transfusional.

No se encuentra disponible aún en el país.

Figura 2. Manejo de la Anemia en Pacientes con Bajo Riesgo



Tratamiento de alto riesgo

Los pacientes de alto riesgo se encuentran definidos por:

IPSS >1,5 o un IPSS-R >4,5 y WPSS >3

IPSS-R intermedio puede ser considerado como de alto riesgo para el manejo clínico en función de un puntaje >3,5 o la edad, PS y otras variables pronósticas como LDH y ferritina sérica, aplicando ajustes en su cálculo.

Este grupo de pacientes tiene una sobrevida <1,5 años con alta probabilidad de transformación a LMA. Objetivos del tratamiento

Los objetivos del tratamiento son: prolongar la sobrevida, retrasar la progresión a leucemia aguda y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

1. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH)

El TCPH es la única opción terapéutica con fines curativos y debe ser considerado como primera opción terapéutica.

Es necesario evaluar los siguientes aspectos:

1. Comorbilidades/Edad
2. Disponibilidad de donante
3. Necesidad o no de citorreducción

Al diagnóstico se debe valorar al paciente según estado funcional, índice de comorbilidades (recomendado el HCT-CI) e iniciar estudios de histocompatibilidad del paciente y potenciales donantes familiares.

La necesidad de citorreducción previa al trasplante, se decidirá de acuerdo a las siguientes circunstancias:

1. Porcentaje de blastos en médula ósea (>10% de blastos en médula ósea)
2. Patrón evolutivo de la enfermedad
3. Tiempo de demora para realizar el trasplante
4. Intensidad del acondicionamiento

(Consultar capítulo de Trasplante)

Nivel de evidencia: 2 A

2. Tratamiento hipometilante. Es el tratamiento de elección en pacientes de alto riesgo no candidatos a TCPH. Existen 2 drogas hipometilantes aprobadas por la FDA (*Food and Drug Administración*) y por ANMAT:

- Azacitidina (AZA) 75mg/m²/día por 7 días consecutivos cada 28 días, en forma subcutánea.
- Decitabina (DAC) 20 mg/ m²/día por 5 días, cada 28 días, en forma endovenosa.

A pesar de que ambas drogas logran similares tasas de respuesta, sólo la azacitidina ha demostrado mejoría en la sobrevida en estudios randomizados. El beneficio en la sobrevida se observa, no sólo, en pacientes que logran remisión completa (RC), sino también en aquéllos con respuesta parcial (RP) o mejoría hematológica (MH). Se recomienda en todos estos casos mantener el tratamiento con AZA hasta progresión de enfermedad. Nivel de evidencia: 2A.

Se recomienda evaluar la respuesta después del 6° ciclo con AZA y después del 4° ciclo con DAC.

El fallo primario, se define como falta de respuesta o progresión y tiene una media de sobrevida de 8,6 meses. El fallo secundario, se define como recaída después de una respuesta inicial, con una sobrevida media de 6,4 meses.

Efectos adversos.

- 1) Hematológicos: las citopenias son frecuentes. Se aconseja no disminuir la dosis ni retrasar los ciclos, lo que podría disminuir la efectividad del tratamiento.
- 2) No hematológicos: reacción en el sitio de la inyección. Se aconseja separar las inyecciones más de 2 cm, no superar los 4 cm³ por inyección y aplicar cremas con anti-inflamatorios no esteroideos. En caso de efectos adversos puede darse endovenoso.

Consideraciones especiales en pacientes de alto riesgo con mutaciones en TP53

En un estudio de un único centro, el uso de decitabine en un esquema de 10 días se asoció con respuesta favorable y desaparición (aunque incompleta) de la mutación. Aunque la respuesta no fue duradera, su uso puede ser considerado como efectivo, inducir remisión clínica y proveer una terapia puente al TCPH en ciertos pacientes. Sin embargo, debido a la alta citotoxicidad, se recomienda su administración en un centro con soporte adecuado equivalente al necesario para un tratamiento quimioterápico antileucémico. Nivel de evidencia: 2B.

Monitoreo del tratamiento

- Hemograma semanal, con los primeros ciclos y luego cada 15 días.
- Controles de la función renal y hepática al comienzo de cada ciclo.

- Medulograma a los 6 y 12 meses y frente a sospecha de progresión de enfermedad.

3- Quimioterapia intensiva. Es una estrategia para disminuir la masa tumoral previa al trasplante en pacientes con jóvenes. El tratamiento de inducción estándar para LMA combinando citarabina y antraciclinas es una opción, logrando un porcentaje de RC de 30-50%, de corta duración, con una mortalidad en inducción de 20-40%. Los pacientes con cariotipo normal y jóvenes tienen mayor posibilidad de obtener RC y mayor supervivencia. Nivel de evidencia: 2A.

4- Nuevas opciones. Inhibidores de IDH. En el estudio pivotal de Ivosidenib (AG-120) se observó una respuesta global del 92% en los 12 pacientes con SMD portadores de la mutación en *IDH1*. Los pacientes lograron independencia transfusional, remisiones hematológicas y moleculares durables y, en algunos pacientes, remisiones completas. Su indicación en estos pacientes se encuentra fuera de prospecto (*off label*) y no está disponible en el país. Nivel de evidencia 2A.

Tabla 15. Tipos de respuesta según el IWG 2006

(los parámetros deben mantenerse al menos 4 semanas)

1. Remisión completa: a) Médula ósea: $\leq 5\%$ blastos con maduración normal del resto de las líneas.

b) Sangre periférica: Hb ≥ 11 g/dL, plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$, neutrófilos $\geq 1,0 \times 10^9/L$, blastos 0%

2. Remisión parcial: los mismos criterios que en el caso de RC, salvo el porcentaje de blastos que $> 5\%$ (descenso $\geq 50\%$ respecto a antes de iniciar el tratamiento). La celularidad y la morfología no son relevantes

3. Enfermedad estable: no se consigue RC, ni RP, pero no hay evidencia de progresión durante > 8 semanas

4. Mejoría hematológica (MH):

Respuesta eritroide: (Hb pretratamiento < 11 g/dL) Hb aumenta ≥ 1.5 g/dL Significativa reducción de las transfusiones, al menos de 4 U en 8 semanas comparadas con 8 semanas previas al tratamiento. Solo cuentan las transfusiones con Hb ≤ 9 g/dL o menos

Respuesta de plaquetas: (plaquetas pretratamiento $< 100 \times 10^9$) Aumento absoluto $\geq 30 \times 10^9/L$, para plaquetas $< 20 \times 10^9/L$, incremento a $> 20 \times 10^9/L$ y por lo menos de un 100%

Respuesta de neutrófilos: (pretratamiento $< 1,0 \times 10^9/L$) Aumento por lo menos de un 100% con incremento absoluto $\geq 0,5 \times 10^9/L$

5. Fallo: muerte durante el tratamiento o progresión de la enfermedad caracterizada por empeoramiento de las citopenias, incremento en el% de blastos de la MO o progresión a un subtipo FAB más agresivo/avanzado

6. Recaída: al menos 1 de los siguientes:

- Regreso al n° de blastos iniciales
- Descenso del 50% desde la máxima respuesta en la cifra de leucocitos y plaquetas
- Descenso de Hb $\geq 1,5$ g/dL o dependencia transfusional

7. Respuesta citogenética:

- Completa: desaparición de la anomalía cromosómica sin aparición de otras
- Parcial: reducción del 50%

8. Progresión de la enfermedad:

Según el recuento de blastos:

- $< 5\%$: incremento $\geq 50\%$ blastos a $> 5\%$
- 5-10%: incremento $\geq 50\%$ de blastos a $> 10\%$
- 10-20%: incremento $\geq 50\%$ de blastos a $> 20\%$
- 20-30%: incremento $\geq 50\%$ de blastos a $> 30\%$

Progresión o recaída después de MH. Por lo menos una de estas:

- disminución de un 50% de la respuesta máxima de neutrófilos o plaquetas,
- reducción de Hb $\geq 1,5$ g/dL, o
- dependencia transfusional

Actualmente el IWG ha propuesto modificar los criterios de evaluación y respuesta eritroide.

Tabla 16: Tipos de respuesta eritroide según el IWG 2018

<p>1- Al momento del diagnóstico dividir a los pacientes en 3 grupos:</p> <p>a- No dependientes de transfusiones.</p> <p>b- Baja carga transfusional: de 3 a 7 UGR en 16 semanas</p> <p>c- Alta carga transfusional: > 8UGR en 16 semanas</p> <p>2- Criterios de evaluación de respuesta MH-E (mejoría hematológica eritroide)</p> <p>a- No dependientes de transfusiones. Aumento de 1.5g/dl de Hg en un periodo de 8 a 16 semanas</p> <p>b- Baja carga transfusional: MH-E lograr la independencia transfusional en un periodo de 8 – 16 semanas</p> <p>c- Alta carga transfusional:</p> <p>i: Respuesta mayor: lograr la Independencia transfusional en al menos un periodo de 8 semanas.</p> <p>ii: Respuesta menor: reducción en al menos el 50% de las transfusiones en un periodo de 16 semanas</p>

Medidas generales:

Anemia:

- Transfusiones de GR (En caso de TCPH se recomienda irradiados y filtrados)
- Eritropoyetina si se demuestra su respuesta y utilidad (ver SMD de bajo riesgo)

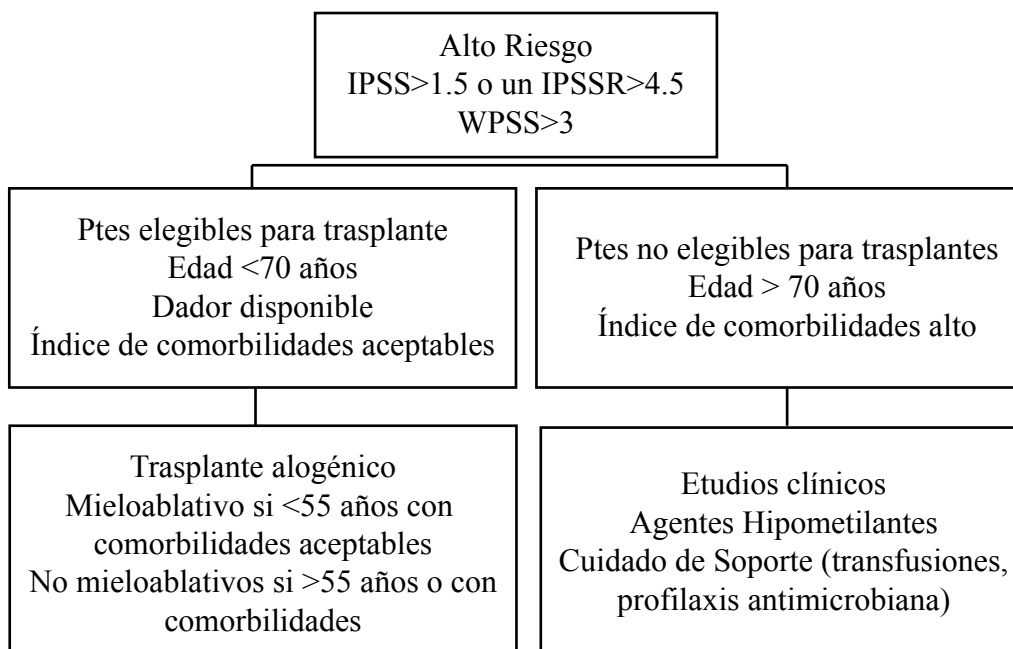
Quelación:

- En candidatos a TCPH. Ver detalle en bajo riesgo: quelación
- Neutropenia y fiebre:
- Antibioticoterapia (considerar profilaxis en condiciones especiales)
- Filgrastim hasta superar el episodio.

Sangrado:

- Concentrados plaquetarios (En caso de TCPH se recomienda irradiados y filtrados)
- Concentrado de factores en presencia de alteración

Figura 4. Esquema de tratamiento de los pacientes de alto riesgo



Bibliografía

- Bejar R. Clinical implications of gene mutations in myelodysplastic syndromes. *Educational Updates in Hematology, EHA*. 2016, 58-59.
- Bejar R. CHIP, ICUS, CCUS and other four-letter words. *Leukemia*. 2017; 31:1869-71.
- Cremers E, Canan A y col. Immunophenotyping for diagnosis and prognosis in MDS: Ready for general application? *Best Practice & Research Haematology* 2015;28: 14-21.
- de Witte T, Bowen D, Robin M et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017; 129:1753-62.
- Fenaux P, Haase D, Sanz GF et al, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014; 25 (Suppl 3):57-69.
- Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012; 120:2454-2465.
- Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD) y Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH). Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los Síndromes Mielodisplásicos y la Leucemia Mielomonocítica Crónica. *Haematologica/ edición española* 2012; 97 (Suppl 5).
- Killick SB, Carter C, Culligan D et al.; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2014; 164:503-25.
- Kjeldsen L (chair), Dybedal I, Hellström Lindberg E et al (Writing committee). Guidelines for the diagnosis and treatment of Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia. Nordic MDS Group. MDS Guideline Programme Issue 7, 6th update, 2014.
- Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica*. 2011; 96:1433-40.
- Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D et al; European Leukemia Net. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. 2013; 122:2943-64.
- Montalban-Bravo G, Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2018 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2018; 93:129-47.
- Myelodysplastic Syndromes. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15:60-87.
- Pfeilstöcker M, Tuechler H, Sanz G et al. Time-dependent changes in mortality and transformation risk in MDS. *Blood*. 2016; 128:902-10.
- Platzbecker U, Fenaux P, Adès L et al. Proposals for revised IWG 2018 hematological response criteria in patients with MDS included in clinical trials. *Blood*. 2019;133:1020-30.
- Platzbecker U. Treatment of MDS. *Blood*. 2019;133:1096-107.
- Porwit A, Van de Loosdrecht A et al. Revisiting guidelines for integration of flow cytometry results in the WHO classification of myelodysplastic syndromes—proposal from the International/European LeukemiaNet Working Group for Flow Cytometry in MDS. *Leukemia*. 2014, 1-6.
- Saft L, Karimi M, Ghaderi M et al. p53 protein expression independently predicts outcome in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes with del(5q). *Haematologica*. 2014; 99:1041-9.
- Steensma D. How I use molecular genetic tests to evaluate patients who have or may have myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2018; 132:1657-63.
- Swerdlow SH, Campo E, Lee Harris N et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th edn. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2017, pp. 97-128.
- Tanaka TN, Bejar R. MDS overlap disorders and diagnostic boundaries. *Blood*. 2019; 133:1086-95.

Síndromes de superposición mielodisplasia / neoplasia mieloproliferativa (SMD/NMP):**Introducción**

Son neoplasias clonales mieloides que comparten simultáneamente características fenotípicas mieloproliferativas y mielodisplásicas. Coexisten citopenias y cambios displásicos con leucocitosis y/o trombocitosis y, a veces, organomegalias.

En la clasificación WHO 2016 se describen las siguientes entidades (Tabla 1):

1. LMMC (leucemia mielomonocítica crónica)
2. LMCa (leucemia mieloide crónica atípica)
3. LMMJ (leucemia mielomonocítica juvenil)
4. SMD/NMP-SA-T (SMP/SMD con sideroblastos en anillo y trombocitosis)
5. SMD/NMP-I (SMP/SMD inclasificable)

Tabla 1. Síndromes de superposición

Subtipo	Sangre periférica	Médula ósea	Molecular
LMMC	Monocitos $\geq 1 \times 10^9$ /L Blastos <20%	Blastos < 20%	<i>BCR/ABL</i> negativo, rearrreglos <i>PDGFRA</i> y <i>PDGFRB</i> negativo
Subtipos LMMC-0 LMMC-I LMMC-II	Blastos < 2% Blastos 2- 4% Blastos 5-19% o bastones de Auer	Blastos < 5% Blastos 5- 9% Blastos 10-19% o bastones de Auer	
LMMC-MP LMMC-MD	Leucocitos $\geq 13 \times 10^9$ /L Leucocitos < 13×10^9 /L		
LMCa	Leucocitos $\geq 13 \times 10^9$ /L Blastos <20% Precursores mieloides $\geq 10\%$ Basófilos < 2% Monocitos < 10% Displasia granulocítica	Blastos < 20%	<i>BCR/ABL</i> negativo, rearrreglos <i>PDGFRA</i> y <i>PDGFRB</i> negativo
LMMJ*	Monocitos $> 1 \times 10^9$ /L Blastos <20%	Blastos < 20%	<i>BCR/ABL</i> negativo. > 90% tiene alteraciones en vías del RAS/MAPK
SMD/NMP-I	Leucocitos $\geq 13 \times 10^9$ /L o Plaquetas $\geq 450 \times 10^9$ /L Blastos <20% Morfología SMD	Blastos < 20% Morfología SMD	<i>BCR/ABL</i> negativo, rearrreglos <i>PDGFRA</i> , <i>PD- GFRB</i> , <i>FGFR1</i> , del(5q), t(3;3)(q21;q26), inv(3) (q21q26) negativo
SMD/NMP-SA-T	Anemia refractaria Plaquetas $\geq 450 \times 10^9$ /L Sideroblastos en anillo $\geq 15\%$	Blastos < 5%	<i>SF3B1</i> m + <i>JAK2</i> m o (<i>CALR</i> , <i>MPL</i> <10%)

*Aproximadamente 90% de los pacientes tiene mutaciones somáticas o germinales del *PTPN11*, *KRAS*, *NRAS*, *CBL*, or *NFI*. Estas mutaciones son mutuamente excluyentes y activan la vía *RAS/MAPK*

1.- Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC):**Generalidades**

Criterios diagnósticos:

- Monocitosis $> 1 \times 10^9$ /L y $> 10\%$ de los leucocitos persistente (3 meses)

- No cumplir con los criterios WHO para CML Phi+, PMF, PV, ET *
- Rearreglos PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 o PCM1-JAK2 Negativos (en casos con eosinofilia)
- Menos del 20% de blastos en SP y MO (los promonocitos se cuentan como blastos)
- Displasia de una o más líneas mieloides. **
- Otras causas de monocitosis deben ser EXCLUIDAS

* En casos sin displasia, el diagnóstico se hace igual por el hallazgo de anormalidades citogenéticas y/o moleculares, o frente a una monocitosis persistente por más de 3 meses excluyendo a todas las causas reactivas

** Las monocitosis que pudieran ocurrir en la evolución de una NMP no deben ser clasificadas como LMMC. La presencia de mutaciones como JAK2, CALR o MPL, sugieren una NMP más que una LMMC.

Características clínicas y fisiopatológicas:

- Incidencia: 1/100.000 habitantes
- Edad mediana: 72 años
- Sexo: predominio masculino
- Mutaciones: presentes en más del 90% y las más frecuentes son TET2 (~60%), SRSF2 (~50%), ASXL1 (~40%), NRAS (~15%), SETBP1 (~15%), JAK2 <10%.
- Análisis citogenético: alteraciones citogenéticas en 20-30%, incluyen +8, -7, del(7q), del(12p), -Y, +21 y cariotipos complejos.
- Sangre periférica: monocitosis con atipias (núcleos bizarros, citoplasma granulados, entre otros). Anemia y trombocitopenia frecuentes. Leucocitos normales o elevados. Frecuente displasia.
- Citometría de flujo: Puede ayudar al diagnóstico. La fracción de monocitos "clásicos" (CD14+, CD16-) en LMMC es mayor al 94%, a diferencia de los monocitos normales, las monocitosis reactivas o asociadas a NMP donde el porcentaje es menor.
- Cuadro Clínico: Esplenomegalia, infiltración de piel, ganglios y serosas. Alrededor del 30% de los pacientes presentan manifestaciones autoinmunes previas o concomitantes.
- Evolución a leucemia aguda en 15-20% de los pacientes.

Pronóstico:

La sobrevida es de 32% a 3 años

- Con respecto a la subdivisión LMMC-MD y LMMC-MP: la mediana de sobrevida es de 16 – 31 meses y 11 – 17 meses, respectivamente.
- *ASXL1* se asocia a peor pronóstico. Otros genes como *DNMT3A*, *NRAS*, *RUNX1*, *SETBP1* también han mostrado pronóstico adverso en algunos estudios.

Sistemas de riesgo:

- El IPSS e IPSS-R: excluyen las LMMC proliferativas. El grupo del MD Anderson propuso el sistema MDAPS (*MDA Scoring System for CMML*).
- Otro sistema utilizado es el del grupo español diseñado específicamente para LMMC (CPSS) (Tabla 2)

Nivel de evidencia 2A.

Tabla 2. CPSS (CMML-Prognostic Scoring System)

Variables	Puntaje de las variable		
	0	1	2
OMS 2008	LMMC- I	LMMC-II	-
FAB	LMMC-MD	LMMC-MP	-
Clasificación de riesgo citogenético para LMMC 1	BAJO	INTERMEDIO	ALTO
Dependencia transfusional 2	No	Si	-

¹ Clasificación de riesgo citogenético específico para LMMC: riesgo bajo: cariotipo normal y pérdida aislada del cromosoma Y; riesgo intermedio: otras anormalidades; riesgo alto: trisomía 8, cariotipo complejo (3 o más anormalidades) y alteraciones del cromosoma 7.

² Dependencia transfusional: 1 transfusión cada 8 semanas por un periodo de 4 meses

Tabla 3. Sobrevida y evolución a LA según índice de riesgo

Riesgo Puntos	Bajo riesgo 0	Intermedio 1 1	Intermedio 2 2 – 3	Alto riesgo 4 – 5
SV a 5 años%	51	29	11	0
Probabilidad de LMA a 5 años%	24	41	52	100

SV: sobrevida; LMA: leucemia mieloide aguda

Sistemas de riesgo moleculares:

Los avances en el conocimiento de las alteraciones genéticas en LMMC han llevado al desarrollo de modelos pronósticos moleculares, que si bien aún deben ser validados incorporan el pronóstico desfavorable de algunas mutaciones, (la más aceptada ASXL1, en el modelo de la Clínica Mayo)

Tabla 4. Modelo molecular de la Clínica Mayo (MMM)

Factores de riesgo	Riesgo Nº factores	Bajo R 0	Interm 1 1	Interm 2 2	Alto R ≥3
Blastos circulantes	Mediana de SV	97m	59 m	31 m	16 m
Hb < 10 g/dl					
Plaquetas < 100 x 10 ⁹ /L					
Monocitosis > 10 x 10/L					
Mutación ASXL1					

Tratamiento:

No está bien establecido en las diferentes guías internacionales, pero hay acuerdo en que debe iniciarse tratamiento si presentan:

- Citopenias severas
- Leucocitosis intensa
- Esplenomegalia sintomática
- Afectación extramedular

Algunos pacientes tienen una evolución indolente mientras que otros muestran una rápida progresión a leucemia aguda secundaria. El trasplante alogénico de medula ósea sigue siendo la única opción curativa. No existe un consenso firme para los pacientes no elegibles a trasplante.

Los pacientes que no tienen indicación de tratamiento deben monitorizarse al mes del diagnóstico con hemograma y examen clínico. Luego el mismo podría diferirse cada 2 o 3 meses según la estabilidad que muestre.

1. Eritropoyetina (EPO): si tiene características mielodisplásicas y <10% de blastos el tratamiento está dirigido a corregir las citopenias. La EPO se utiliza con iguales consideraciones que en SMD. Duración media de la respuesta 7 meses.

Nivel de evidencia: 2A

2. Hidroxiurea (HU): se indica en pacientes proliferativos para control sintomático y en pacientes con manifestaciones extramedulares. Comparado con etopósido (VP 16) la respuesta a HU fue 60% vs etopósido 36%, con un tiempo a la respuesta (1,2 vs 3,5 meses) y supervivencia (20 vs 9 meses)

Nivel de evidencia 2 A.

3. Otras quimioterapias de baja intensidad: en pacientes resistentes o intolerantes a HU, sin blastos (<10%), puede indicarse etopósido o bajas dosis de citarabina.

Nivel de evidencia: 2A

4. Hipometilantes: es el tratamiento de elección en aquellos pacientes no candidatos a trasplante. Las tasas de remisión completa son bajas, pero con tasas de respuesta globales de 25 a 58% con Decitabina

y 14 a 73% con Azacitidina. Las dosis recomendadas son las mismas que para SMD. Estos agentes deberían continuarse hasta la resistencia, intolerancia o progresión de enfermedad. Son factores de mal pronóstico: >10% blastos y las formas mieloproliferativas...

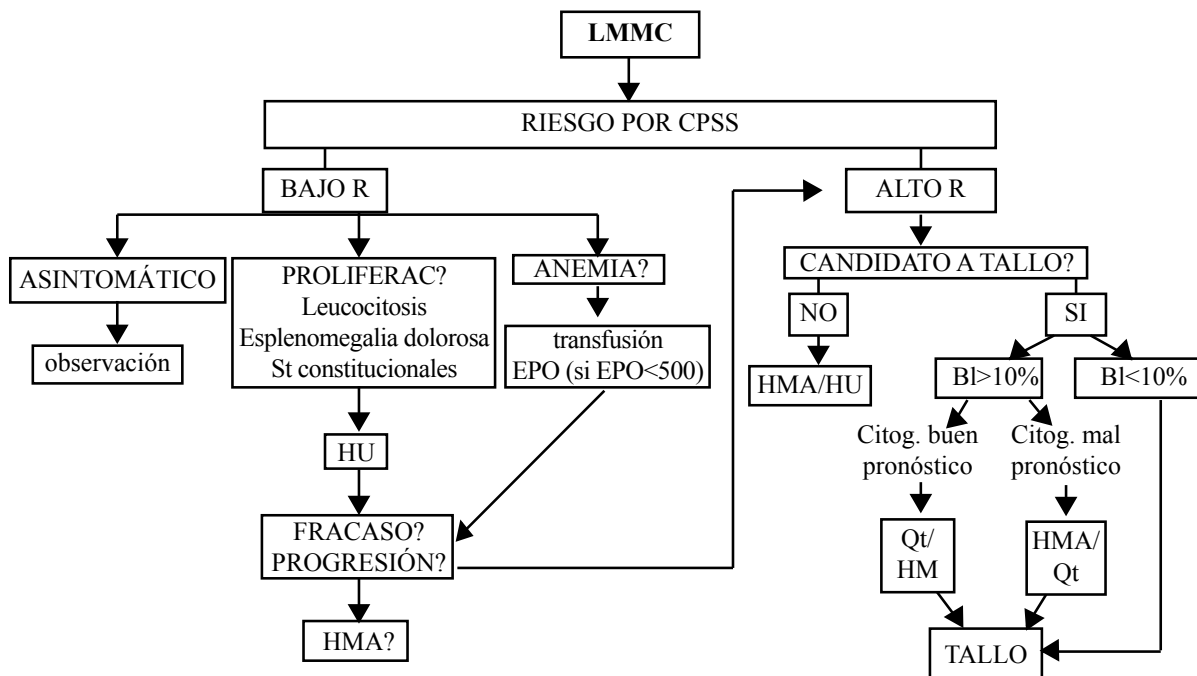
Nivel de evidencia: 2A

5. Quimioterapia: En algunos pacientes seleccionados candidatos a trasplante alogénico, con blastos >10% y sin alteraciones citogenéticas desfavorables podría plantearse esquemas similares a los utilizados en la inducción de LMA con citarabina y antraciclinas. Otro esquema, utilizando topotecan 1,25 mg/m² y citarabina 1g/m² por 5 días, mostró RC de 44%.

Nivel de evidencia: 2B

6. Trasplante de progenitores hematopoyéticos: única opción curativa para pacientes con LMMC de alto riesgo. A mayor tiempo entre el diagnóstico y la realización del trasplante, los resultados alcanzados son más desfavorables. Sin embargo los pacientes que presentan blastos \geq a 10% o una marcada actividad mieloproliferativa se benefician con tratamiento QT o hipometilantes previo al trasplante. La mayoría no alcanzan una respuesta completa previa al trasplante. La mortalidad relacionada al trasplante es alta (30-40%), y la tasa de recaída es elevada (30%), incluso con acondicionamientos mieloablativos. La supervivencia global a los 4 años es de 33%. *Nivel de evidencia: 2A*

Figura 1. Algoritmo terapéutico



2-Leucemia mieloide crónica atípica (LMCa);

Generalidades:

Criterios diagnósticos

- Leucocitosis \geq a $13 \times 10^9/L$ a predominio de neutrófilos y precursores mieloides \geq 10% en sangre periférica (promielocitos, mielocitos, o metamielocitos) con, al menos, displasia mieloide.
- Disgranulopoyesis (incluye cromatina anómala con condensación irregular: clumping).
- Ausencia de basofilia (<2%), y de monocitosis (<10%).
- Médula ósea: hipercelular, hiperplasia y displasia granulocítica, con o sin displasia eritroide o megacariocítica.
- Blastos en SP y MO: <20%
- Ausencia: rearreglos *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *PCMI-JAK2* en presencia de eosinofilia
- Descartar: LMC *BCR-ABL1+*, PMF, PV, ET

Características clínicas y biológicas:

- Incidencia: 1/100 (1%) de las LMC típicas
- Edad: 72 años (rango 42- 88)
- Sexo: predominio masculino
- Ausencia: *BCR-ABL1*
- S. periférica: anemia, plaquetopenia ($<100 \times 10^9/L$), leucocitosis ($\geq 13 \times 10^9/L$) con neutrofilia, disgranulopoyesis ($>10\%$), y precursores mieloides $\geq 10\%$. La monocitosis es menor de 10% y, como fue mencionado, no hay basofilia.
- Cuadro clínico: esplenomegalia, LDH elevada y el 29% puede tener fibrosis medular. Curso agresivo (pobre pronóstico).
- Citogenético: Lo más frecuente es cariotipo normal o $-Y$ (60%), le siguen las anomalías simples o dobles (excluyendo $-7/7q-$), el $i(17q)$, $+8$, $17q$ y $-7/7q-$.
- Molecular: *ASXL1* (69%), *RAS* (35%), *SETBP1* (48%), *ETNK1* (33%), *CSF3R* $<10\%$. La mutación de *SETBP1* es muy característica de los SMD/NMP y, dentro de ellos, es más frecuente en la LMCA. Se asocia a manifestaciones clínicas de severidad (mayor leucocitosis, anemia y trombocitopenia) y a peor pronóstico.
- Diagnóstico diferencial principal con SMD/NMP-I.
- Sobrevida: presentan comportamiento agresivo con sobrevida media de 12 m, desarrollando leucemia aguda un 40% de los casos a 18 meses.

Estadificación de riesgo:

No hay un índice específico.

Tratamiento:

- TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA ALOGÉNICO es el único tratamiento con potencial curativo. La mayoría de los casos inicialmente fueron reportados junto a otros síndromes de superposición. Más recientemente una serie de 21 pacientes con LMCA trasplantados mostró una mediana de SV de 46,8 meses, y otra con 42 pacientes una SV a 5 años de 51% con una SV libre de recaída del 36%. Estas series avalan el valor de esta estrategia en los pacientes candidatos sobre todo si son jóvenes y tienen características de enfermedad agresiva. Nivel de evidencia: 2A.
- HIDROXIUREA: es la primera opción terapéutica, la dosis depende de la leucocitosis y las citopenias acompañantes. Nivel de evidencia: 2A.
- HIPOMETILANTES: escasos reportes en bajo número de pacientes. Nivel de evidencia: 3.
- LENALIDOMIDA: mejoría de los requerimientos transfusionales y citopenias. (reporte de casos. Indicación fuera de prospecto (off label). Nivel de evidencia: 3.

Otros diagnósticos diferenciales de la LMCa

LMCa	LMMC	LNC
Leucocitosis debido a neutrofilia con aumento de precursores $\geq 10\%$ (PM, M y MM) Basófilos $< 2\%$ Monocitos $< 10\%$ Disgranulopoyesis, puede verse Condensación anormal de cromatina	Monocitosis en SP persistente $\geq 1 \times 10^9 /L$ y $\geq 10\%$ de los leucocitos	Leucocitosis $\geq 25 \times 10^9 /L$ Neutrófilos seg/cayados $\geq 80\%$ Precursores (PM, M y MM) $< 10\%$ Mieloblastos raramente se ven Monocitos $< 1 \times 10^9 /L$ No hay disgranulopoyesis
BMO hipercelular c/ proliferación y displasia granulocítica, con o sin displasia eritroide o M _{gk} Blastos en MO y sp $< 20\%$	Displasia en 1 o más linajes <input type="checkbox"/> Si no hay displasia, el diagnóstico puede hacerse demostrando clonalidad (ctg o molec), o si persiste monocitosis > 3 m, y se descartaron otras causas	BMO hipercelular con aumento de granulocitos en número y% Maduración granulocítica normal Blastos $< 5\%$
Sin evidencia de reordenamiento de PDGFA, PDGFB o FGFR1, o PMCI-JAK2	Sin evidencia de reordenamiento de PDGFA, PDGFB o FGFR1, o PMCI-JAK2 (excluidos especialmente en casos de Eosinofilia)	Sin evidencia de reordenamiento de PDGFA, PDGFB o FGFR1, o PMCI-JAK2 Mutación de CSF3R u otra activante de CSF3R <input type="checkbox"/> o en ausencia de esta si la neutrofilia persiste > 3 m, hay esplenomegalia y no hay causa reactiva (incluyendo neoplasia c. plasmáticas) y si presente demostrando clonalidad mieloide (ctg o molec)
Sin criterio WHO p/ LMC BCR-ABL1+, MF1, PV o TE		Sin criterio WHO p/ LMC BCR-ABL1+, MF1, PV o TE

LNC: leucemia neutrofilica crónica. LMC: leucemia mieloide crónica, MF1: mielofibrosis primaria, PV: policitemia vera, TE: trombocitemia esencial. Ctg: citogenético. Molec: molecular

3 - Leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ)

Es una entidad poco frecuente y muy agresiva que afecta la primera infancia.

Criterios diagnósticos descriptos en la clasificación WHO 2016.

- I. Características clínicas y hematológicas (las 4 son mandatorias)
 - 1.- Monocitosis $\geq 1 \times 10^9 /L$
 - 2.- Blastos en SP y MO $< 20\%$
 - 3.- Esplenomegalia
 - 4.- Ausencia de cromosoma Philadelphia (rearreglo BCR/ABL1)
- II. Estudios genéticos (con 1 hallazgo es suficiente)
 - 1.- Mutación somática en PTPN11 o KRAS o NRAS
 - 2.- Diagnóstico clínico de neurofibromatosis o mutación de NF1
 - 3.- Mutación germinal y pérdida de heterocigidad (LOH) de CBL
- III. Si no están los estudios genéticos previos – además de los criterios clínicos enumerados en I ,debe cumplir con los siguientes criterios:
 - 1.- Monosomía 7 u otra anomalía cromosómica o al menos 2 de los siguientes:
 - HbF aumentada
 - Precursores mieloides o eritroides en sangre periférica

- Hipersensibilidad al GM-CSF
- Hipofosforilación del STAT5

Características clínicas y biológicas:

- Incidencia: 0,12/100.000 niños
- Edad mediana al diagnóstico: 2 años
- Predominio masculino
- Sangre periférica: monocitosis $> 1 \times 10^9 /L$, blastos en SP y MO $< 20\%$, plaq $< 100000/\mu L$. En médula ósea: disminución del número de megacariocitos.
- Cuadro clínico: HbF aumentada, hepatoesplenomegalia, infiltración intestinal, fiebre. Pronóstico pobre.
- Diagnóstico diferencial principal: virosis

Tratamiento:

- Trasplante alogénico (SV 52% a 5 años). *Nivel de evidencia: 2A.*
- Hipometilantes (puente al trasplante). *Nivel de evidencia: 3* (ningún tratamiento demostró evitar la recaída, tasa de recaída: 35%).

4 - Mielodisplasia/mieloproliferativo con sideroblastos en anillo y trombocitosis (SMD/NMP-SA-T, o ARSA-T)

Generalidades

Criterios diagnóstico (WHO 2016)

- Displasia eritroide (con o sin otras displasias) y $\geq 15\%$ de sideroblastos en anillo.
- Blastos $< 1\%$ en SP y $< 5\%$ en MO
- Trombocitosis $\geq 450 \times 10^9/L$ persistente
- SF3B1 mutado, o en su ausencia, sin historia de tratamientos con citotóxicos o factores de crecimiento que justifiquen la displasia/mieloproliferación*
- Ausencia de rearrreglos *BCR/ABL1*, *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *PCMI-JAK2*, o de las alteraciones citogenéticas *t(3;3)*, *inv(3)* o *del(5q)*
- Sin historia de NMP, SMD (excepto SMD-SA) u otro SMD/NMP

*El diagnóstico de SMD /NMP-SA-T está fuertemente sustentado por la presencia de SF3B1 mutado ($\square 90\%$) responsable de las alteraciones mielodisplásicas evidenciadas por los sideroblastos en anillo. También por las mutaciones *JAK2 V617F* ($\square 50\%$), *CARL* (13%) o *MPL* ($< 10\%$), asociadas a la trombocitosis. Otras mutaciones recurrentes son: *ASXL1*, *DNMT3A*, *SETBP1* y *TET2*.

Características clínicas y fisiopatológicas:

- Edad: 71-75 años
- Género: predominio masculino
- Sangre periférica: anemia + trombocitosis ($> 450 \times 10^9/L$)
- Cuadro clínico: similar a SMD (ARSA) y a TE (Trombocitosis esencial) con esplenomegalia generalmente moderada. La forma similar a la TE cursa con aumento del riesgo de complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas (enfermedad de Von Willebrand adquirida).
- Los SMD/NMP-SA-T (portadores de SF3B1) presentan mejor pronóstico que los SMD-SA con displasia en una línea y peor que la TE.
- Curso en general indolente.
- Sobrevida: varios años (similar a LMCM de bajo riesgo), tiene baja probabilidad de transformación a leucemia Aguda.

Tratamiento:

- No hay guías formales, las recomendaciones se extrapolan de entidades que muestran similitudes como ARSA y TE.
- El soporte transfusional y la eritropoyetina c/s G-CSF se reserva para formas similares a SMD con

anemia y EPO basal ≤ 500 mU/L (se recomienda no superar Hb >12 g/dL para disminuir riesgo de HTA y trombosis). *Nivel de evidencia: 2A.*

- Hay reportes aislados que mostraron respuestas con lenalidomida. Disminuye la carga transfusional entre el 26-57% principalmente si los requerimientos son bajos. El tiempo medio para conseguir dicha respuesta fue 10 semanas. Indicación fuera de prospecto. *Nivel de evidencia: 3.*
- Prevención de la enfermedad tromboembólica (TVE) en pacientes de alto riesgo, se suele indicar bajas dosis de aspirina y/o hidroxiurea pero controlando la profundización de las otras citopenias que produce. *Nivel de evidencia: 2B.*
- Quelantes de Fe: (consultar capítulo SMD, tratamiento de bajo riesgo)
- Hipometilantes a dosis habituales: no lograron una ventaja en la sobrevida, tasa de respuesta global: 40%. Se reportan ensayos con administración reducida a tres días (resultados preliminares favorables).
- *Luspatercept* (ACE-536) es una proteína de fusión soluble que inhibe la vía de la superfamilia del TGF- β . (*Fase III, estudio Medalist, pronto a ser aprobada en SMD de bajo riesgo con SA*).
- Trasplante de médula ósea: en forma similar a los SMD de bajo riesgo, estaría reservado sólo a aquellos pacientes ≤ 60 de años que progresan profundizando la citopenia a pesar del tratamiento ofrecido (consultar capítulo SMD, tratamiento de bajo riesgo).

5-SMP/SMD inclasificable:

Generalidades

Es un cuadro con signos de proliferación y cambios displásicos que no puede ser asignado a ninguna otra categoría

Características clínico fisiopatológicas:

- Incidencia: desconocida
- Edad mediana: 72 años
- Género: predominio masculino
- Sangre periférica: hallazgos más inespecíficos (sin basofilia ni monocitosis). Puede haber trombocitosis $>450 \times 10^9/L$ (18% a 32%) y/o leucocitosis $\geq 13000 /mm^3$. La trombocitopenia estaría asociada a peor pronóstico.
- Cuadro clínico: es el más heterogéneo, similar a LMC atípica. Es frecuente la presencia de síntomas constitucionales. Puede haber esplenomegalia. El curso es desfavorable con una mediana de sobrevida de 12 a 24 meses.
- La médula es hipercelular, pueden tener hiperplasia megacariocítica acompañada por intensa mielofibrosis (típica de MPN).
- Molecular: *JAK2* (20 – 30%). Ausencia de rearrreglos *BCR- ABL1* o *PDGFR*, del (5q), inv(3) y sin características definidas de los cuadros anteriormente descritos.
- Citogenético: inespecífico. La mitad tiene cariotipo normal. La alteración más frecuente es la trisomía 8 (15%).
- Sobrevida global: 1-2 años

Estadificación:

Índice: MDASS Global ha mostrado en series aisladas distinguir categorías pronósticas. Nivel de evidencia: 2B

Tratamiento:

- No hay guías establecidas de tratamiento.
- Aquellos pacientes de alto riesgo aptos para tratamiento intensivo deberían ser considerados para trasplante alogénico. *Nivel de evidencia: 2A.*
- Se han reportado tratamientos con hipometilantes, interferón alfa, ciclosporina, Inhibidores de JAK2, talidomida, lenalidomida, ATG (timoglobulina). No hay certezas que alguno de estos tratamientos tenga impacto en la evolución de la enfermedad. *Nivel de evidencia: 3.*

- Si predominara el síndrome mieloproliferativo, se puede considerar tratamiento con citorreductores.
Nivel de evidencia: 3

Bibliografía

- Arber D, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127:2391-405.
- Mughal TI, Cross NC, Padron E et al. An International MDS/MPN Working Group's perspective and recommendations on molecular pathogenesis, diagnosis and clinical characterization of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Hematologica*. 2015; 100: 1117-30.
- Kantarjian H, O'Brien S, Ravandi F et al. Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System. *Cancer*. 2008; 113:1351-61.
- Wang SA, Hasserjian RP, Fox PS et al. Atypical chronic myeloid leukemia is clinically distinct from inclassifiable myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2014; 123:2645-51.
- Sanova MR, Malcovati L, Komrokji R et al. An international consortium proposal of uniform response criteria for myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) in adults. *Blood*. 2015; 125:1857-65.
- Malcovati L, Papaemmanuil E, Ambaglio I et al. Driver somatic mutation identify distinct entities within myeloid neoplasms with myelodysplasia. *Blood*. 2014; 124:1513-21.
- Padron E, Itzykson R, Lasho T et al. An international data set for CMML validates prognostic scoring systems and demonstrates a need for novel prognostication strategies. *Blood Cancer J*. 2015; 5:e333.
- Such E, Germing U, Malcovati L et al. Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2013; 121: 3005-15.
- DiNardo CD, Daver N, Vertosvsek S et al. Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasms, Unclassifiable (MDS/MPN, U): Natural history and clinical outcome by treatment strategy. *Leukemia*. 2014; 28:958-61.
- Clara JA, Sallman DA, Padron E et al. Clinical management of myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm overlap syndromes. *Cancer Biol Med*. 2016; 13:360-72.
- Patnaik M, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukemia: 2018 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2018; 93:824-840.
- Elena Ch, Galli A, Such E et al. Integrating clinical features and genetic lesions in the risk assessment of patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2016;128:1408-1417.
- Schwartz L, Marcarehans J. Current and evolving understanding of atypical chronic myeloid leukemia. *Blood Reviews*. 2018, <https://doi.org/10.1016/j.bre.2018.07.004>
- Aref Al Kalif et al. Hypomethylating agents (HMAs) effect on myelodysplastic/myeloproliferative neoplasia unclassifiable (MDS/MPN-U): single institution experience. *Leukemia & Lymphoma*. 2018 pag. 1-4.
- Mrinal M. Patnaik, MD et al. Refractory Anemia with Ring Sideroblasts (RARS) and RARS with Thrombocytosis (RARS-T) – “2019 Update on Diagnosis, Risk-stratification, and Management”. *AJH*. 2018, pag.5-51
- Charlotte M Niemeyer et al. JMML, Who's the driver at the wheel. *ASH*. Jan 22, 2019.

Anexo. Esquemas de tratamiento:

Agentes hipometilantes

Azacitidina

- Dosis: 75mg/m²/día, SC, por 7 días. También podría optarse por el régimen 5/2/2*. Se repite el ciclo cada 4 semanas.
- Son necesarios al menos 6 ciclos para evaluar respuesta.

**Las respuestas son similares aunque la ventaja en la SV fue determinada con el esquema de 7 días continuos.*

Decitabina

- Dosis: 20mg/m² IV en infusión por 1 hr, por 5 días. Se repite el ciclo cada 4 semanas.

- Son necesarios al menos 4 ciclos para evaluar respuesta.

Factores estimulantes hematopoyéticos

Eritropoyetina

- Dosis: 40.000-60.000 UI SC por semana (repartida en 1-3 veces) de forma continua al menos durante 8 semanas para evaluar respuesta. Las guías italianas sugieren dosis hasta 80.000 UI/sem.

Darbopoyetina

- Dosis: 150-300 ug/Kg/día 1 vez por semana.

Filgrastim

- Dosis: 1-2 ug/Kg, 1-3 veces por semana, junto con la eritropoyetina.

Hb diana: 10-12 g/dl. Se aconseja no superar los 12 g/dL de hemoglobina.

Inmunomoduladores

Talidomida

- Dosis: 100 mg/d VO (modificar dosis según tolerancia).
- Vigilar neuropatía periférica.

Lenalidomida

- Dosis: 10 mg/día VO por 21 días cada 4 semanas.
- Monitorizar de forma estricta pacientes con insuficiencia renal previa. La dosis debe modificarse en Insuficiencia Renal, la cual puede reducirse a 5 mg/día 3 veces por semana en pacientes con una depuración de creatinina <30 ml/min.
- La respuesta deberá ser evaluada 2-4 meses después de iniciado el tratamiento.

Inmunosupresores

ATG

- Dosis: 3,75 mg/Kg/ día por 5 días (conejo).

Ciclosporina

- Dosis: 5mg/Kg BID VO.
- Ajustar para mantener niveles sanguíneos entre 150-250 ng/mL.

Quelantes de hierro

Deferasirox

- Dosis: 20-30 mg/Kg VO.
- Monitorizar función renal y hepática mensual. Evitar su uso si la depuración de creatinina es < de 40 ml/min.
- Evaluación audiométrica y oftalmológica pre tratamiento, y luego anualmente.

Deferoxamina

- Dosis: 20-40 mg/Kg /día VO en infusión SC de 12 hrs, 5-7 noches por semana.
- Monitorizar función renal, audiométrica y oftalmológica basal y luego anualmente.

Deferiprone

- Dosis: 25 mg/Kg/día VO.
- Agranulocitosis (monitoreo semanal).

Quimioterapia no intensiva

Hidroxiurea:

- Dosis: 500-1000mg/d VO (ajustar según conteo de leucocitos).

Citarabina

- Dosis: 10-20 mg cada 12 horas durante 10 a 14 días cada 4 a 6 semanas.

