

Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas BCR-ABL negativas



Coordinadores:

Sackmann, Federico
fsackmann@fundaleu.org.ar

Vallejo, Verónica
veronicamvallejom@gmail.com

Autores:

Bendek, Georgina
Camacho, Maria Fernanda
Carricondo, Emiliano
Caruso, Vanesa
Castro Ríos, Miguel
Elhelou, Ludmila
Gutierrez, Marina
Heller, Paula
Kornblihtt, Laura
Larripa, Irene
Longordo, Flavia
Moiraghi, Elena Beatriz
Montivero, Ana Romina
Narbaitz, Marina
Pérez, Mariel Ana
Rojas, Francisca
Roveri, Eriberto
Varela, Ana Inés
Vicente, Ángeles
Vijnovich Baron, Anahí

Declaración de conflictos de interés:

Federico Sackman declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por concepto de actividades educativas en las que ha participado. Ludmila Elhelou declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por concepto de conferencias en las que ha participado. Beatriz Moiraghi declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, BMS, Pfizer y Pint Pharma en concepto de conferencias en las que ha participado. Marina Narbaitz declara haber recibido honorarios por parte de Takeda y Roche por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Mariel Pérez declara haber recibido honorarios por parte de Pfizer por concepto de consultorías y actividades educativas en las que ha participado. Eriberto Roveri declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por concepto de actividades educativas en las que ha participado. Ana Ines Varela declara haber recibido honorarios por parte de Novartis y Bristol Myers Squibb por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice

1. Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas BCR-ABL negativas (NMPCC)	
1.1. Definición y clasificación	631
1.2. Alteraciones moleculares de las NMPCC.....	631
1.2.1 Mutaciones conductoras (JAK2, CALR, MPL)	631
1.2.2 Mutaciones cooperadoras	633
1.3 Alteraciones citogenéticas de las NMPCC	634
1.4 Alteraciones anatomopatológicas de MO	634
1.5 Bibliografía.....	635
2. PV	636
2.1 Definición	636
2.2 Nuevos criterios diagnósticos revisión WHO 2016.....	636
2.3 Manifestaciones clínicas.....	636
2.4 Diagnósticos diferenciales.....	637
2.5 Estudios habituales y de valor diagnóstico para PV	638
2.5.1 Anatomía patológica de MO.....	638
2.5.2 Alteraciones moleculares y genéticas	638
2.6 Factores de riesgo	638
2.7 Tratamiento.....	639
2.8 Bibliografía.....	642
3. TE.....	643
3.1 Definición	643
3.2 Manifestaciones clínicas.....	643
3.3 Criterios diagnósticos	643
3.4 Diagnósticos diferenciales.....	644
3.5 Anatomía patológica de MO.....	644
3.6 Alteraciones moleculares y genéticas	644
3.7 Factores de riesgo	644
3.8 Tratamiento.....	645
3.9 Bibliografía.....	646
4. MFP.....	647
4.1 Definición	647
4.2 Diagnóstico.....	647
4.2.1 Criterios para el diagnóstico de MFP	647
4.3 Pronóstico	650
4.3.1 Modelos de escalas pronósticas en MFP	650
4.4 Tratamiento.....	651
4.5 Bibliografía.....	655
5. Síndromes hipereosinofílicos.....	657
5.1 Definición	657
5.2 Clasificación	657
5.3 Estudios diagnósticos	658
5.4 Algoritmo diagnóstico	658
5.5 Tratamiento	659
5.6 Bibliografía.....	660
6. Mastocitosis	661
6.1 Definición	661
6.2 Criterios diagnósticos	661
6.3 Estudios diagnósticos específicos.....	661
6.3.1 Anatomía patológica.....	662
6.4 Presentación clínica.....	662
6.5 Tratamiento de mastocitosis sistémica	663

6.6 Preparación para cirugía	664
6.7 Algoritmo de tratamiento de mastocitosis sistémica	664
6.8 Bibliografía	665

Abreviaturas:

AAS	Aspirina
BMO	Biopsia de médula ósea
DIPSS	<i>Dynamic International Prognostic Scoring System</i>
ERA	Enfermedad renal avanzada
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular
FSP	Frotis de sangre periférica
Hb	Hemoglobina
HU	Hidroxiurea
IFN	Interferón
IPSET	<i>Trombosis: International Prognosis Score for Thrombosis in Essential Thrombocythemia</i>
IPSS-MF	<i>International Prognosis Scoring System</i>
IWG/MRT	<i>International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment</i>
LA	Leucemia aguda
LEC	Leucemia eosinofílica crónica
LMA	Leucemia mieloide aguda
LMC	Leucemia mieloide crónica
LMMC	Leucemia mielomonocítica crónica
LNC	Leucemia neutrofílica crónica
MDS	Mielodisplasia
MF	Mielofibrosis
MFP	MF primaria
MK	Megacariocitos
MO	Médula ósea
NMP	Neoplasias mieloproliferativas
NMPCC	Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas
Ph	<i>Philadelphia</i>
PV	Policitemia vera
R	Ruxolitinib
RHC	Respuesta hematológica completa
RM	Remisión molecular
SHE	Síndromes hipereosinofílicos
SMD	Síndrome mielodisplásico
SP	Sangre periférica
TALO	Trasplante alogénico
TE	Trombocitemia esencial
TPO	Trombopoyetina
TV	Trombosis venosa
TVP	Trombosis venosa profunda

1. Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas BCR-ABL negativas (NMPCC)

1.1 Definición y clasificación

Las NMPC clásicas son un grupo heterogéneo de enfermedades clonales de la célula madre hematopoyética, caracterizadas por aumento de la proliferación eritroide, mieloide y megacariocítica que provoca un aumento de células maduras en SP. Comprenden a la PV, TE, MFP, LEC, LNC y las NMP no clasificables. La clasificación actual más aceptada es la de la Organización Mundial de la Salud (WHO) con revisión en 2016 (Tabla 1), basada en criterios clínicos, histológicos y moleculares.

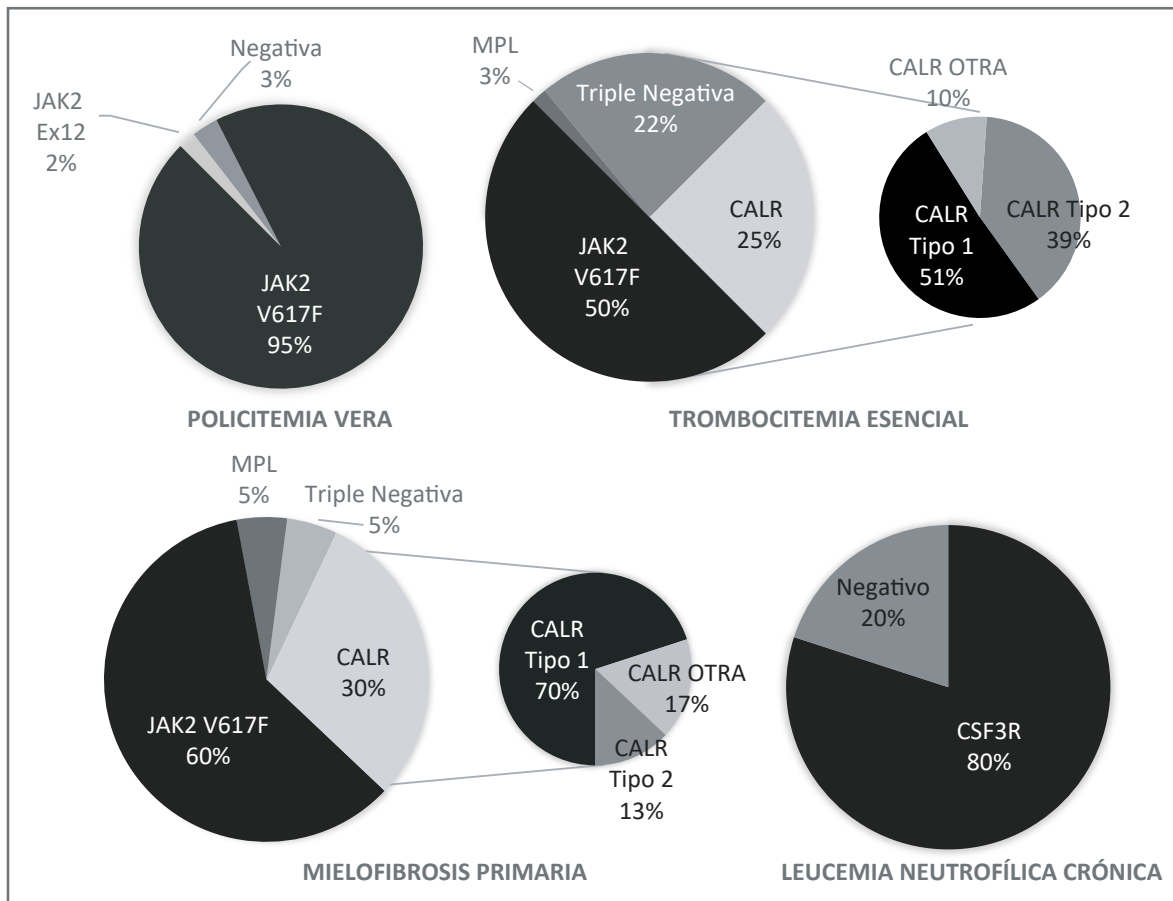
Tabla 1. Clasificación de las neoplasias mieloides crónicas - WHO: revisión 2016

<p>Neoplasias mieloproliferativas (NMP)</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Leucemia mieloide crónica, BCR-ABL positiva ➤ Leucemia neutrofílica crónica ➤ Policitemia vera ➤ Trombocitemia esencial <ul style="list-style-type: none"> • MF primariaPoMFP etapa prefibrótica • MFP etapa fibrótica ➤ Leucemia eosinofílica crónica sin especificar <p>Neoplasia mieloproliferativa no clasificablePoMastocitosis</p> <p>Neoplasias mieloide/linfoide con eosinofilia y anomalías de PDGFRA, PDGFRB o FGR1 o con PCM - JAK2</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Neoplasia linfoide/mieloide con rearrreglo PDGFRA ➤ Neoplasia linfoide/mieloide con rearrreglo PDGFRB ➤ Neoplasia linfoide/mieloide con rearrreglo FGR1 ➤ Entidad provisoria: neoplasia linfoide/mieloide con PCM1- JAK2 <p>Neoplasias mielodisplásicas / mieloproliferativas (SMD/NMP)</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Leucemia mielomonocítica crónicaPoLNC, BCR-ABL negativa (LMCa) ➤ Leucemia mielomonocítica crónica juvenilPoNeoplasia mieloproliferativa/mielodisplásica con sideroblastos en anillo y trombocitosis ➤ Neoplasia mieloproliferativa/mielodisplásica no clasificable

1.2 Alteraciones moleculares de las NMP

La detección de las mutaciones puede realizarse en muestras de SP o MO mediante técnicas de PCR, como PCR alelo-específica, fragmentos de restricción de longitud polimórfica y *High Resolution Melting* o mediante secuenciación automática de ADN.Po

1.2.1. Directamente implicadas en conducir al desarrollo del fenotipo mieloproliferativo BCR-ABL1(-). La frecuencia de las mutaciones se detalla en la Figura 1. Estas mutaciones son generalmente mutuamente excluyentes, sin embargo, recientemente algunos grupos de trabajo han reportado su coexistencia en casos aislados. En la figura 2 se describe el algoritmo de estudio ante la sospecha de una NMPCC.

Figura 1. Frecuencia de las mutaciones JAK2, CALR, MPL y CSF3R en NMP**Mutaciones en JAK2**

La mutación JAK2 en el exón 14 (c.1849G>T [p.V617F]) constituye la alteración molecular más frecuente en pacientes con NMP BCR-ABL1(-).

Implicancia clínica de las mutaciones en JAK2

- No permite discriminar entre las distintas NPMCC (PV/TE/MFP), requiriéndose criterios diagnósticos clínicos, de laboratorio e histológicos para su clasificación. Se asocia con aumento del riesgo de trombosis arterial. Se presenta en pacientes de mayor edad, con niveles mayores de Hb, leucocitosis y menor recuento plaquetario. En PV una carga alélica de JAK2V617F mayor al 50% se asocia a mayor transformación fibrótica, mientras que en pacientes con MFP, niveles bajos son de mal pronóstico.
- La mutación en el exón 12 en PV se relaciona con mielopoyesis predominantemente eritroide, niveles de EPO sérica subnormales y menor edad al diagnóstico, pero en cuanto a pronóstico es similar a la mutación del exón 14.

Mutaciones en CALR

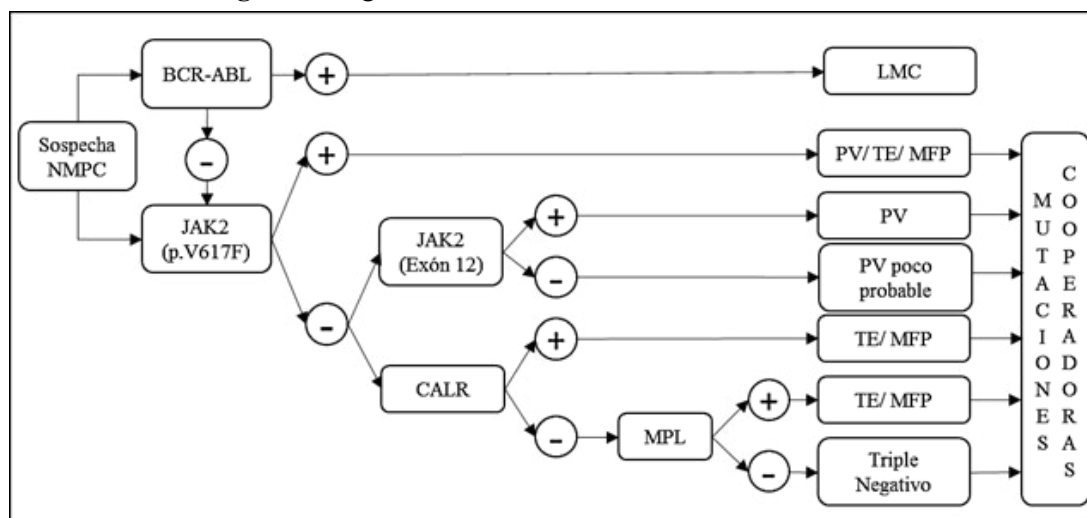
Se han identificado más de 50 mutaciones diferentes que involucran el exón 9 del gen CALR; las más frecuentemente reportadas son: tipo I, delección de 52 pares de bases (c.1099_1150del [p.L367Tfs*46]), y la tipo II, inserción de 5 pares de bases (c.1154_1155insTTGTC [p.K385Nfs*47]). La presencia de la mutación posibilita la unión anormal con el receptor MPL en el retículo endoplásmico, con la consecuente activación constitutiva del mismo.

Implicancia clínica de las mutaciones en CALR

- La evolución clínica de los pacientes CALR(+) sería más indolente que la de los pacientes con mutaciones en JAK2.
- En el caso de la TE, los pacientes CALR(+) presentan, respecto a los JAK2(+), cifras superiores de plaquetas e inferiores de leucocitos y Hb. La frecuencia de trombosis en este subgrupo es significativamente menor, mientras que existen datos controvertidos acerca de la evolución a MF post-TE.

- En el caso de la MFP, CALR(+) se asocia a menor probabilidad de presentar anemia, trombocitopenia, leucocitosis y menor requerimiento transfusional. Estos pacientes se incluyen en categorías DIPSS-plus inferiores a los que presentan la mutación JAK2V617F con una sobrevida más prolongada. Esta mejor sobrevida estaría restringida a los portadores de mutaciones CALR tipo 1, mientras que la sobrevida de pacientes con mutaciones CALR tipo 2 no difiere de aquélla de los JAK2(+).

Figura 2. Algoritmo del estudio molecular de las NMPCC



Mutaciones en CSF3R

Las mutaciones en CSF3R promueven la proliferación de neutrófilos maduros y están incluidas como criterio de diagnóstico conductor de LNC, según la WHO (2016). La mutación más frecuente es c.1853C>T (p.T618I) que da como resultado una dimerización del receptor independiente del ligando que promueve la activación de la ruta JAK2.

1.2.2. Mutaciones cooperadoras

- Son mutaciones en reguladores epigenéticos (*TET2, IDH1/2, ASXL1, EZH2, DNMT3*), en la maquinaria de empalme del ARN (*SRSF2, U2AF1, SF3B1, ZRSR2*) y en la regulación de la transcripción (*TP53, NF-E2, RUNX1*).
- Se hallan involucradas en el proceso de transformación neoplásica y frecuentemente se asocian con progresión de enfermedad, por lo que son más prevalentes en pacientes con MFP o MF post-PV/TE (Tabla 2). La presencia de mutaciones en *ASXL1, IDH1/2, EZH2* y/o *SRSF2* conforma un subgrupo de alto riesgo molecular, asociado a menor sobrevida y a mayor riesgo de transformación leucémica. Estas alteraciones moleculares han sido incorporadas a las nuevas escalas pronósticas en MF y en casos seleccionados pueden ser útiles para la decisión terapéutica. La secuenciación por NGS es una técnica disponible en nuestro país y puede utilizarse para estudiar el panel de estos genes.

Tabla 2. Implicancia clínica de mutaciones en pacientes con NMP

NMP	Genes mutados asociados con:		Mutaciones asociadas con progresión a LMA
	Pronóstico favorable	Pronóstico desfavorable	
TE		<i>EZH2, SF3B1</i>	<i>DNMT3A, SRSF2, IDH1/2, XPD</i>
PV			<i>DNMT3A, SRSF2, IDH1/2, XPD</i>
MFP	<i>CALR</i>	<i>ASXL1, SRSF2, EZH2</i>	<i>IDH1/2, SRSF2, ASXL1, TP53</i>
LNC		<i>ASXL1</i>	
LMMC		<i>ASXL1</i>	

1.3. Alteraciones citogenéticas de las NMPCC

- Se observan en muy bajo porcentaje al diagnóstico y la mayoría no son específicas de una patología en particular. Los estudios citogenéticos son de relevancia pues permiten:
 - confirmar clonalidad y descartar una mieloproliferación reactiva. Excluir el Ph para hacer el diagnóstico de PV, TE o MFP. Evaluar si existe progresión cariotípica durante la transformación leucémica. Identificar población de peor pronóstico en MFP (como +8, -7/7q-, i(17q), inv3, -5/5q-, rearrreglos 11q23, 12p-, y cariotipo complejo) dado que están incluidas en los modelos actuales de estratificación pronóstica.

1.4. Alteraciones anatomopatológicas de MO

- El estudio anatomopatológico de la MO es fundamental para el diagnóstico correcto de las NMPCC (muestra óptima 3 cm y no menor de 1,5 cm)
- Realizar de rutina coloración H&E y tinciones especiales de Giemsa, técnica de Perls (hierro), técnica de Gomori para fibras de reticulina y eventualmente tricrómico para fibras colágenas.
- Debe efectuarse la inmunomarcación de CD34 para detectar aumento de células precursoras (blastos).
- Cuando se encuentra fibrosis en la biopsia obtenida debe realizarse la gradación de la misma (ver sección MF)
- En la tabla 3 se describen las diferencias anatomopatológicas de cada entidad. En ocasiones es difícil diferenciar entre las distintas NMP; sin embargo algunas características histológicas observadas en la BMO pueden ser de ayuda en la categorización de las mismas.
- Es fundamental una fluida comunicación multidisciplinaria para un correcto diagnóstico final, teniendo en cuenta los aspectos clínicos, laboratorio, hallazgos en el FSP, estudios genéticos/moleculares y anatomopatológicos.

Tabla 3. Características histológicas que permiten diferenciar a las NMP

Diagnóstico clínico		PV	TE	MF-0*	MF-1**	TR***
Megacariopoyesis	Defectos madurativos	-	-	+	+	-
	Lobulación nuclear	+	+	-	-	-
	Núcleos desnudos	-	-	+	+	-
	Formas pequeñas	+	-	+	+	+
	Formas gigantes	+	+	+	+	-
	Celularidad	+	-	+	+	-
	Núcleos en nube	-	-	+	+	-
	Nidos o “clusters”	+	+	+	+	-
Estroma mieloide	Fibras de reticulina	-	-	-	+	-
Eritropoyesis	Desviación a la izquierda	+	-	-	-	-
	Cantidad	+	-	-	-	-
Granulopoyesis	Desviación a izquierda	+	-	+	-	+

*MF-0: estadio prefibrótico - **MF-1: estadio fibrótico - ***TR: trombocitosis reactiva

Bibliografía

- Arber D, Orazi A et al. The 2016 Revision to the world Health Organization (WHO) classification of myeloid Neoplasm and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127, 20: 2391.
- Buhr T, Hedeba K, Vassiliki K et al. European Bone Marrow Working Group trial for reproducibility of World Health Organization criteria to discriminate essential thrombocythemia from prefibrotic primary myelofibrosis.
- Jang, Mi-An and Choi, Chul Won. Recent insights regarding the molecular basis of myeloproliferative neoplasms. *Korean J Intern Med* 2020;35:1-11
- Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS. Somatic mutation of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2013; 369: 2379-90.
- Nangalia J, Massie C, Baxter E et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med*. 369:2391-405, 2013.
- Pardanani A, Lasho TL, Laborde RR, et al. CSF3R T618I is a highly prevalent and specific mutation in chronic neutrophilic leukemia. *Leukemia* 2013;27:1870-1873. PoRotunno G, Mannarelli C, Guglielmelli P et al. Impact of calreticulin mutations on clinical and hemato- logical phenotype and outcome in essential thrombocythemia. *Blood*. 2014; 123:1552.
- Tefferi A, Lasho TL, Finke CM et al. CALR vs JAK2 vs MPL-mutated or triple-negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons. *Leukemia*. 2014; 28: 1472.
- Tefferi A, Barbui T. Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia: 2015 update and Diagnosis, risk estratificattion and management. *Am Jour of Hemat*. 2015, 90:2.
- Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances. *Am J Hematol*. 2016; 91: 50- 58.
- Thiele J. Standarization of bone marrow features- does it work in hematopathology for discrimination of different disease patterns? *Histol histopathol*. 2005; 20: 633-644.
- Teofili L, Giona F, Martini M, Cenci T, Guidi F, Torti L et al. Markers of myeloproliferative diseases in childhood polycythemia vera and essential thrombocythemia. *J Clin Oncol*. 2007; 25:1048-52.
- Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Pardanani A, Tefferi A. Clinical correlates of JAK2V617F presence or allele burden in myeloproliferative neoplasms: a critical reappraisal. *Leukemia*. 2008; 22:1299-307.
- Vardiman. J. Myeloproliferative Neoplasms. *Hematopathology*. Jaffe E, Harris N, Vardiman J, Campo E, Arber C Elsevier Saunders 2011, 698-732

2. Policitemia vera

2.1. Definición

La PV es una neoplasia de células progenitoras hemopoyéticas, con una proliferación celular trilineal, predominantemente de células progenitoras eritroides, con aumento de hematíes circulantes.

La evolución típica presenta 2 etapas:

Fase policitémica.

Fase post policitémica o de MF post PV:

2.2. Diagnóstico: nuevos criterios según WHO 2016

Tabla 4. Criterios diagnósticos revisión WHO 2016

Criterios mayores
Hb mayor a 16.5 gr/dL en hombres y 16 gr/dL en la mujer Hematocrito mayor a 49% en hombres y 48% en la mujer o Aumento de la masa de glóbulos rojos **
BMO que muestra hipercelularidad para la edad con crecimiento trilineal (panmielosis) incluyendo proliferación prominente eritroide, granulocítica y megacariocítica con MK pleomórficos maduros de diferentes tamaños. ***
Presencia de mutación <i>JAK2V617F</i> o <i>JAK2</i> exón 12
Criterio menor
1. Nivel sérico de EPO disminuido
El diagnóstico de PV requiere tres criterios mayores, o los criterios mayores 1 y 2 más el criterio menor.

** > 25% del valor predictivo medio normal.

*** La BMO puede no ser requerida en casos de Hb > 18.5 g/dL/Hto > 55% en hombres o Hb > 16.5 g/dL/ Hto > 49.5% en mujeres en caso de mutación *Jak2* positiva y EPO subnormal.

2.3 Manifestaciones clínicas

- Síntomas y signos generales: facies pletórica (eritrosis), cefalea, quemosis conjuntival, prurito acuagénico (40%) que puede aparecer o exacerbarse ante el contacto con el agua: baño, ducha, etc., eritromelalgia, fatiga, gota, esplenomegalia palpable (70%), litiasis renal, hipertensión pulmonar e intolerancia al calor.
- Trombosis arteriales y venosas: son las complicaciones más frecuentes y principal causa de muerte. Un tercio se produce antes del diagnóstico. Dos tercios de las trombosis son arteriales (cerebrales, cardíacas, mesentéricas, etc.) y dentro de las TV las más frecuentes son las TVP de miembros inferiores. El 25% involucra vasos cerebrales y abdominales.
- Hemorragias: pueden presentarse entre un 15-30% (causa de mortalidad en un 3%).

2.4. Diagnósticos diferenciale

Tabla 5. Causas de eritrocitosis

Congénitas	Primaria	Mutaciones en el receptor de EPO (policitemia primaria congénita y familiar)		
	Secundarias	Mutaciones en proteínas reguladoras de la síntesis de EPO (P50 normal)		Mutaciones gen <i>VHL</i> (incluye policitemia)
				Mutaciones en <i>PHD2</i> (prolil hidroxilasa)
				Mutaciones <i>HIF2α</i> (factor inducible por hipoxia 2α)
	Mutaciones que producen incremento de la afinidad de la Hb por el O2 (P50 disminuida)		Hb de alta afinidad por O2	
			Déficit de 2,3 bifosfoglicerato	
			Metahemoglobinemias (Hb M/déficit de citocromob5/ déficit de citocromo b5 reductasa)	
Adquiridas	Primaria	Policitemia vera		
	Secundarias	Aumento de producción de EPO como respuesta a la hipoxia	Hipoxia central	Cardiopatías cianóticas con <i>shunt</i> derecha a izquierda
				EPOC
				Apneas del sueño
				Síndrome obesidad-hipoventilación
				Grandes alturas
				Intoxicación por monóxido de carbono
				Tabaquismo
			Hipoxia local renal	Estenosis de arteria renal
				Quistes renales
Hidronefrosis				
	Aumento de producción de EPO independiente de hipoxia		Carcinoma hepatocelular	
			Hemangioblastoma cerebral/ meningioma	
			Feocromocitoma	
			Leiomioma uterino	
			Adenoma paratiroides	
			Eritrocitosis post trasplante renal*	
	Uso de EPO exógena		Deportistas	
	Drogas		Andrógenos, anabólicos esteroides	

*algunos casos son independientes de EPO

2.5. Estudios habituales y de valor diagnóstico para PV

- a. Laboratorio: hemograma completo con índices hematimétricos y frotis de FSP, perfil férrico, LDH, ácido úrico, gases arteriales y saturación O₂.
- b. Dosaje de EPO sérica: si es elevado es poco probable el diagnóstico de PV y si es bajo es altamente sugestivo de PV (sensibilidad y especificidad del 90-95%). El valor normal no excluye PV.
- c. Estudio molecular JAK2 V617F. En caso de que sea negativo, se busca la mutación en el exón 12.
- d. BMO. Se sugiere realizar al diagnóstico (C1). Útil para confirmar diagnóstico y evaluar el grado de fibrosis inicial con fines pronósticos, ya que ésta podría predecir una progresión más rápida a MF post PV.
- e. Estudio citogenético.
- f. Medición de tamaño de hígado y bazo por imágenes.
- g. Masa eritrocitaria: eritrocitos marcados con ⁵¹Cr y albúmina con ¹²⁵I, permiten evaluar volumen total y masa eritrocitaria en casos dudosos.

2.5.1 Antomíaomía patológica de médula. Diagnóstico histopatológico:

Diagnóstico histopatológico:

1. **Fase policitémica:** celularidad: 35-100% (media 80%), usualmente hiper celular para la edad del paciente, con obliteración frecuente de los espacios paratrabeculares.
 - Panmielosis: incremento de las tres series, habitualmente con predominio de serie roja y megacariocítica.
 - Eritropoyesis normoblástica con tendencia a la confluencia de nidos eritroides (aumentados en su tamaño). Se sugieren técnicas para destacar la diferencia entre serie mieloide y eritroide. La coloración con Giemsa es indispensable y, si es necesario, inmunohistoquímica para la detección de mieloperoxidasa (MPO), glicoforina A y CD71.
 - Granulopoyesis con morfología normal y habitualmente con desviación a izquierda.
 - MK aumentados en número, de aspecto pleomórfico (tamaño variado) e hiperlobulación, con disposición aislada o en pequeños agregados.
 - Hierro de depósito en siderófagos ausente o disminuido.
 - Fibrosis de inicio (habitualmente perisinusoidal) aproximadamente en un 10-20% de los casos.
 - Eritrosis secundaria: espacios paratrabeculares habitualmente no obliterados, nidos eritroblásticos habitualmente no confluentes, MK de aspecto normal, ausencia de fibrosis, presencia de depósitos de hierro.
2. **Fase gastada - mielofibrosis postpolicitémica**
 - Reducción del volumen y número de nidos eritroides.
 - Desviación acentuada a la izquierda en granulocitos.
 - MK anómalos en pequeños agregados.
 - Fibrosis reticulínica perisinusoidal inicial que luego se extiende al resto de la MO. Finalmente fibrosis colágena y reducción de la celularidad (hallazgos similares a MFP) y evolución a mielesclerosis.
 - Presencia de hemosiderina.
 - Pueden hallarse blastos CD34+ hasta un 10%.

2.5.2 Alteraciones moleculares y genéticas (ver en el capítulo de NMPCC 1.2 y 1.3)

2.6. Factores de riesgo

A. Factores de riesgo para sobrevida

- La mediana de sobrevida es de 18,9 años, y asciende a 24 años en los pacientes menores de 60 años.

- La edad avanzada, la leucocitosis mayor de $13 \times 10^9/L$, la leucocitosis progresiva, cariotipo anormal y el antecedente de evento trombótico son factores de pronóstico adverso.

B. Factores de riesgo para transformación a LMA o fibrosis

- El riesgo de transformación leucémica es de 2.3% a 10 años y 5.5% a 15 años. Los factores de riesgo incluyen edad avanzada, leucocitosis $> 15 \times 10^9/L$, cariotipo anormal, tratamiento previo con pipobroman y fósforo radiactivo.
- El grado de fibrosis al diagnóstico, la edad avanzada, una mayor duración de la enfermedad, leucocitosis $> 15 \times 10^9/L$ y una carga alélica de JAK2V617F mayor a 50% han sido relacionados con mayor transformación a fibrosis.

C. Factores de riesgo para trombosis y sangrado

- Los factores de riesgo para trombosis arterial incluyen edad mayor de 60 años, trombosis previa, factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, hipertensión arterial y diabetes) y leucocitosis mayor a $11 \times 10^9/L$.
- Actualmente sólo se consideran la edad mayor a 60 años y la historia de trombosis previa para clasificar a los pacientes en bajo riesgo (ninguno de los dos presentes) y alto riesgo (uno o ambos factores de riesgo presentes).
- El factor de riesgo para sangrado es el recuento plaquetario mayor a $1000 \times 10^9/L$ asociado a síndrome de von Willebrand adquirido.

2.7. Tratamiento Objetivos del tratamiento

Objetivos del tratamiento

- Prevenir las complicaciones trombóticas y hemorrágicas.
- Minimizar el riesgo de transformación a LA y/o fibrosis.
- Control de síntomas

Se recomienda la corrección de los factores de riesgo cardiovascular en todos los pacientes (C1): cese del hábito de fumar, control del peso, de presión arterial y de la glucemia, uso de estatinas en caso de dislipidemias, estableciendo un plan de ejercicios físicos acorde a la edad y función cardiovascular.

Tabla 6. Tratamiento adaptado al riesgo

Riesgo	Tratamiento
Bajo riesgo (edad < 60 años, sin historia de trombosis)	Dosis baja de AAS* + flebotomía**
Alto riesgo (edad ≥ 60 años y/o presencia de historia de trombosis)	Dosis baja de AAS* + flebotomía + citorreducción: HU o IFN ***

*Se recomienda evaluar actividad cofactor de ristocetina en casos de trombocitosis $>1000 \times 10^9/L$ previo al uso de AAS para descartar síndrome de von Willebrand adquirido.

**Valorar citorreducción en los pacientes de bajo riesgos si: pobre tolerancia a flebotomía, leucocitosis progresiva, trombocitosis extrema, esplenomegalia sintomática o progresiva, persistencia de síntomas.

***En menores de 60 años considerar el uso de IFN como opción a la HU.

A. Flebotomía en PV (C1)

- Mantener un Hto $< 45\%$ reduce las muertes por eventos cardiovasculares y trombosis mayores.
- Se comienza con 250 a 500 ml día con reposición de volumen con solución fisiológica con una frecuencia que depende de la situación clínica del paciente.
- El desarrollo de ferropenia no debe ser corregida. En caso de síntomas severos se sugiere citorreducción. (C2A)

B. Antiagregación (C1)

- Todos los pacientes deben recibir dosis bajas de AAS (80-100 mg/día) para prevención y tratamiento de trombosis arteriales. En casos de alto riesgo de trombosis por presencia de FRCV no controlados, se recomiendan duplicar la dosis de aspirina a 100 mg cada 12 hs (C2A).
- El uso de otros antiagregantes como las tienopiridinas (clopidogrel, ticlopidina, prasugrel) no es aconsejado, excepto en alergia o intolerancia a la AAS; no hay estudios que confirmen la seguridad y eficacia de las mismas.
- En caso de efectos adversos gastrointestinales por la AAS, se demostró que es mejor su uso combinado con inhibidor de bomba de protones que cambiar por clopidogrel.

C. Citorreducción: 1era línea**1) HU (C1)**

La dosis de inicio aconsejada es de 15 a 20 mg/kg/día regulando la dosis de mantenimiento según el hemograma (0.5-1 g/d). Controlar cada 2 semanas en los primeros 2 meses, luego en forma mensual y cada 3 meses cuando se alcanza la dosis estable.

Los efectos adversos son leves y están relacionados principalmente a mielosupresión, trastornos gastrointestinales, lesiones cutáneas y úlceras orales y en miembros inferiores. Tiene bajo riesgo mutagénico.

Resistencia/Intolerancia a la HU en PV

Criterios: Después de al menos 3 meses de tratamiento con dosis de 2 g/d o la máxima dosis tolerada:

1. Necesidad de flebotomía inaceptablemente frecuente para mantener Hto < 45%.
2. Mieloproliferación no controlada, plaquetas > 400 x 10⁹/L y leucocitos > 10 x 10⁹/L
3. Fracaso para reducir la esplenomegalia masiva* en más de un 50% medido por palpación,
4. Falla para aliviar los síntomas relacionados a la esplenomegalia.

Recuento absoluto de neutrófilos < 1,0 x 10⁹/L o recuento de plaquetas < 100 x 10⁹/L o Hb < 10g/dl, a la dosis mínima de HU requerida para lograr una respuesta completa o parcial clínico hematológica.

5. Trombosis o hemorragia relacionada a la enfermedad a pesar del tratamiento.
6. Presencias de úlceras u otras toxicidades no hematológicas relacionadas a HU, tales como manifestaciones mucocutáneas, síntomas gastrointestinales, neumonitis o fiebre con cualquier dosis de HU.
7. Falla en el control de los síntomas relacionados a la enfermedad.

*Esplenomegalia > a 10 cm debajo del margen costal.

2) Interferón (C1)

Se recomienda como primera línea en pacientes < 60 años (C2A).

Puede utilizarse el IFN- α convencional o las formas pegiladas (peg-IFN- α 2a, peg-IFN- α 2b y ropeg-IFN), que tienen menos efectos adversos y son de aplicación semanal o quincenal.

El peg-IFN induce remisión hematológica, reduce la esplenomegalia, disminuye el prurito y reduce la carga alélica logrando niveles indetectables (10-14% de los pacientes). Aún no hay estudios que demuestren la relevancia clínica de lograr respuesta molecular. No se encuentran disponibles en Argentina por el momento. Dosis subcutánea (se debe premedicar una hora antes de la administración SC con paracetamol o ibuprofeno):

- IFN- α convencional: 3 MU tres veces por semana.
- peg-INF- α 2a: 45 a 90 mcg por semana pudiendo aumentarse hasta 180 mcg por semana.

- peg INF- α 2b: 40 a 80 mcg por semana.

Efectos colaterales: enfermedades autoinmunes, depresión, síndrome gripal y enfermedades oculares. La tasa de suspensión de tratamiento por intolerancia es de 20-22%.

Formas de presentación:

1. INF- α 2a recombinante en frascos ampollas o jeringas de 3 - 4,5 - 9 y 18 MU de UI.
2. PEG-INF- α 2a en jeringa prellenada de 180 mcg de 1 ml.
3. PEG-INF- α 2b en jeringa prellenada de 80 mcg de 1 ml.

D. Citorreducción 2da línea:

En caso de intolerancia o resistencia a primera línea las opciones son:

- IFN o HU según cual haya sido utilizada en primera línea. (C1)
- Ruxolitinib (C1): aprobado por ANMAT para PV intolerante o resistente a HU. Dosis recomendada: 10 mg cada 12 hs.
- Busulfán: efectiva y con tasa de transformación leucémica de 3.5% que se asume como riesgo intrínseco de la enfermedad. Se ha utilizado en casos de PV resistente a HU con RHC 80% y 1/3 de pacientes con remisión molecular. Dosis: 4 mg/d durante 15 días y controlar con laboratorio dado que produce mielosupresión.
- Fosforo radioactivo y clorambucilo pueden utilizarse en pacientes añosos. Están relacionados con aumento de la tasa de transformación leucémica a largo plazo.

E. Manejo de los síntomas: tratamiento del prurito

- **Medidas no farmacológicas:** evitar los factores precipitantes, como la piel seca y realizar control de la temperatura ambiente y del agua utilizada para bañarse.
- **Medidas farmacológicas:**
 1. Antihistamínicos bloqueantes H1 y H2: difenhidramina, ciproheptadina, hidroxicina, fenoxifenadina, terfenadina.
 2. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: tasa de respuesta de hasta 50%: paroxetina 20 mg/día.
 3. Ruxolitinib.
 4. IFN.
 5. PUVA (*psoralen ultraviolet light A*).

Bibliografía

- Kremyanskaya, Mascarnhas, Hoffman. Why does my patient have erythrocytosis? *Hematol Oncol Clin N Am.* 2012; 26: 267-283.
- Kiladjian J-J, Chevret S, Dosquet C et al. Treatment of Polycythemia Vera with Hydroxyurea and Pipobroman: Final Results of a Randomized Trial Initiated in 1980. *J Clin Oncol.* 2011; 29:3907- 3913.
- Kornblihtt LI, Vassallu PS, Heller P, Molinas FC. Diez Años de Experiencia con Anagrelide en el Tratamiento de la TE. *Medicina.* 2002; 62:231-236.
- Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R et a. Cardiovascular Events and Intensity of Treatment in Polycythemia Vera. *NEJM.* 2013, 368:22-33.
- Passamonti F et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia.* 2010, 24(9):1574-1579.
- Tefferi A., Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia.* 2013, 27:1874-1881.
- Tefferi A, Pardanari A. Myeloproliferative Neoplasms: A Contemporary Review. *JAMA Oncology.* Abril 2015 (1).
- Tefferi A, Barbui T. Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia: 2015 update and Diagnosis, risk stratification and management. *Am Journal of Haematology.* 2015 (90): 2.
- Vanucchi A et al. Ruxolitinib versus Standard Therapy for the Treatment of Polycythemia Vera. *N Engl J Med.* 2015; 372:426-435.
- Vanucchi A. How I treat Polycythemia Vera. *Blood.* 2014 (124), 22.

3. Trombocitemia esencial

3.1 Definición

- NMPC, caracterizada por trombocitosis persistente e hiperplasia megacariocítica, en MO. Curso clínico relativamente benigno.
- Complicaciones trombóticas (15-25%), (arteriales más frecuentes (60-70%) que las venosas); y/o trastornos hemorrágicos.
- Riesgo de transformación a MF-post TE (4-8% a 10 años), y en menor frecuencia de evolución a MDS y LMA.
- Mediana edad 50 a 60 años, sin predilección de sexo, con 20% de casos diagnosticados a los 30 años, con predominio en las mujeres (2:1).
- Incidencia anual de 0.21-2.27 /100.000 personas.

3.2 Manifestaciones clínicas

- Hallazgo en hemograma de rutina en paciente asintomático (50%).
- Síntomas vasomotores por obstrucción de la microcirculación (23-43%).
- Trombosis y/o hemorragia al diagnóstico (11 a 25%).
- Esplenomegalia moderada (10%) y/o hepatomegalia (10-15%).
- Síntomas constitucionales: fatiga, pérdida de peso, sudoración nocturna (poco frecuente).
- Prurito, y cefalea.

3.3 Criterios diagnósticos

OMS 2016

CRITERIOS MAYORES
1) Recuento plaquetario sostenido > 450 x 10 ⁹ /L
2) BMO: proliferación predominante de MK con aumento de formas grandes, morfología madura y núcleos hiperlobulados, con celularidad normal o ligeramente aumentada de las series granulocítica y eritroide y rara vez aumento de fibras de reticulina (grado 1).
3) No debe reunir criterios de la OMS para LMC BCR-ABL +, PV, MFP, SMD o cualquier otra neoplasia mieloide.
4) Demostración de la mutación <i>JAK2V617F</i> , <i>CALR</i> o <i>MPL W515L/K</i>
CRITERIO MENOR
1) Presencia de un marcador clonal o ausencia de trombocitosis reactiva.
DIAGNÓSTICO: se deben cumplir los cuatro criterios mayores, o tres mayores y uno menor.

3.4 Diagnósticos diferenciales

Tabla 7. Causas de trombocitosis

PRIMARIAS	REACTIVAS
TE PV MF manifiesta Fase prefibrótica de MF LMC SMD (5q-) ARSA-T Trombocitosis hereditaria	Infecciones agudas y crónicas (TBC-neumonía) Injuria tisular (IAM, pancreatitis, post estado quirúrgico particularmente cirugía ortopédica, quemaduras) Procesos inflamatorios crónicos Enfermedad inflamatoria intestinal, celiacía Colagenopatía-Vasculitis Anemia hemolítica Trombocitosis de rebote (post QT o PTI) Hemorragia - Ferropenia y su corrección Post- esplenectomía Neoplasias (tumores sólidos, linfomas) Drogas: vincristina, epinefrina, ATRA Citoquinas - Factores de crecimiento Insuficiencia renal - Síndrome nefrótico Ejercicio extremo Deficiencia de B12 Supresión de la adicción alcohólica

3.5 Anatomía patológica de MO - Diagnóstico histopatológico

La celularidad es normal o moderadamente hipercelular.

- Patrón histoarquitectural general conservado.
- MK: de tamaño grande o gigante, de ubicación centromedular en nidos laxos o dispersos, Citoplasma abundante, núcleos con hiperlobulaciones.
- Serie mieloide y eritroide en número normal o levemente incrementado.
- Fibras reticulínicas con patrón normal o mínimamente incrementadas (el incremento significativo aleja el diagnóstico de TE), hasta un 3% puede tener fibrosis mínima, y una terapéutica previa pueda inducir la fibrosis.
- Presencia de hemosiderina en un 40-70% de los casos.
- No se observan blastos ni alteraciones displásicas de la serie granulocítica y la hematopoyesis extra-medular es rara.

3.6 Alteraciones moleculares y genéticas (ver capítulo de NMPCC. 1.2 y 1.3)

3.7 Factores de riesgo de hemorragia y trombosis

Determinar los factores de riesgo que contribuyen a las complicaciones hemorrágicas y trombóticas para orientar las conductas terapéuticas.

Factores de riesgo de hemorragia

Alto recuento plaquetario: recuentos $> 1.000 \times 10^9/L$, el riesgo aumenta exponencialmente por encima de dicho valor.

Presencia de trastorno de von Willebrand adquirido. Generalmente se asocia a valores elevados de plaquetas, aunque puede presentarse en pacientes con recuentos inferiores a $1.000 \times 10^9/L$. Se recomienda estudiar en pacientes con manifestaciones hemorrágicas.

Factores de riesgo de trombosis

Se recomienda estratificar a los pacientes según el índice R-IPSET revisado (*Revised International Prognostic Score for Thrombosis in Essential Thrombocythemia*), que considera:

Edad, trombosis previa, y presencia de Jak-2, para la categorización en los siguientes grupos de riesgo:

Tabla 8. Índice R-IPSET

Riesgo muy bajo	Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
< 60 años Sin trombosis previa JAK 2 NEG	< 60 años Sin trombosis previa JAK 2 POS	> 60 años Sin trombosis previa JAK 2 NEG	> 60 años Sin trombosis previa JAK 2 NEG

El índice IPSET considera también la presencia de FRCV como factor de riesgo, que se utiliza en la adecuación de la conducta terapéutica (ver tratamiento). Si bien la leucocitosis ha demostrado ser un factor de riesgo para eventos trombóticos en TE, así como un factor adverso asociado a mortalidad, no constituyó un factor independiente para ser incluido en el índice IPSET.

3.8 Tratamiento

3.8.1. Objetivos del tratamiento:

- Controlar síntomas.
- Resolver los trastornos de la microcirculación.
- Prevenir las complicaciones trombóticas y hemorrágicas. Po

El tratamiento debe adecuarse de acuerdo a los síntomas, riesgo de hemorragia y riesgo trombótico de cada paciente.

3.8.1.1. Control de síntomas / Trastornos de la microcirculación

Independientemente del riesgo de trombosis, se sugieren las siguientes conductas terapéuticas para el control sintomático:

- Paciente con esplenomegalia sintomática / Síntomas constitucionales: tratamiento citorreductor.
- Síntomas asociados a trastornos de la microcirculación: tratamiento antiagregante - Evaluar citorreducción en caso de no presentar respuesta.

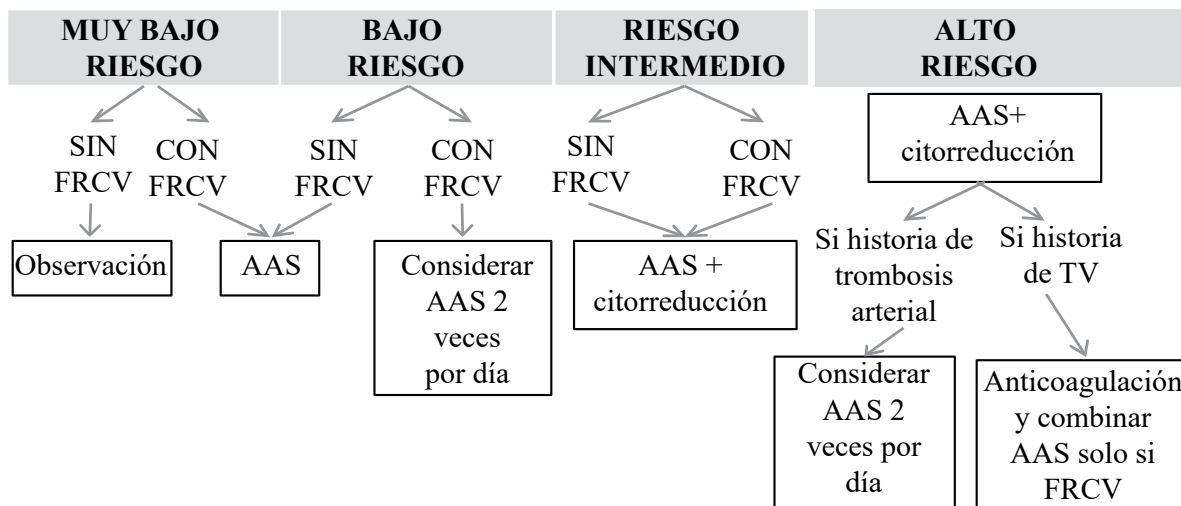
3.8.1.2. Tratamiento / prevención de las manifestaciones hemorrágicas

- Se sugiere iniciar tratamiento citorreductor en pacientes con manifestaciones hemorrágicas asociadas a trastorno de von Willebrand adquirido.
- No se recomienda tratamiento citorreductor basado solo en el recuento de plaquetas.
- Se recomiendan pautas de alarma y observación cercana al iniciar tratamiento antiagregante en pacientes con recuentos de plaquetas > 1.000 x 10⁹/L.

3.8.1.3. Prevención de las complicaciones trombóticas

- Se recomienda el control estricto de todos los FRCV.

De acuerdo al índice de riesgo IPSET y la presencia de FRCV, se recomiendan las siguientes conductas terapéuticas (A2):



3.8.2. Tratamiento citorreductor (ver Citorreducción en PV)

- El logro de cifras de plaquetas por debajo de $400 \times 10^9/\text{mm}^3$ y de leucocitos menor a $10 \times 10^9/\text{L}$ se define como respuesta hematológica completa. Sin embargo en los trabajos que demuestran el beneficio de la citorreducción con hidroxiurea el objetivo fue recuento de plaquetas debajo de $600 \times 10^9/\text{mm}^3$ por lo que este es un objetivo razonable en la práctica clínica diaria (C2A).
- Valorar también terapia citorreductora en casos de:
 - leucocitosis progresiva
 - esplenomegalia progresiva o sintomática

En intolerancia o resistencia a la HU o INF podría plantearse el uso de anagrelide (C2A) que demostró no inferioridad comparado con hidroxiurea. Como en algunos trabajos se lo asocia a aumento del riesgo de trombosis arterial, hemorragia severa y transformación a MF especialmente en pacientes JAK2 positivos, su uso se reserva a casos con fallo a otras terapias. Dosis inicial: 0.5 mg cada 12 hs por 7 días y luego aumentar 0.5 mg por día por semana hasta lograr respuesta. Evitar dosis mayores de 4 mg/día.

Efectos colaterales: palpitaciones, cefaleas, edemas por aumento de la permeabilidad vascular, disnea e insuficiencia cardíaca congestiva, fatiga, náuseas, diarrea, mareos, inestabilidad y algunos casos de alucinaciones.

Es necesario el monitoreo de la función cardíaca y está contraindicado en pacientes con disminución de la fracción de eyección del VI menor del 50%. Forma de presentación: cápsulas de 0,5 y 1 mg en envases x 100.

Bibliografía

- Passamonti F, Thiele J, Girodon F. A prognostic model in 867 World Health Organization-defined essential thrombocythemia at diagnosis: a study by the International Working Group on myelofibrosis research and treatment *Blood*. 2012;120:1197-1201.
- Tefferi, A, and Tiziano Barbui. Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera: Focus on Clinical Practice. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(9):1283-1293.
- William Vainchenker, Stefan N. Constantinescu, Isabelle Plo Recent advances in understanding myelofibrosis and essential thrombocythemia. *APR*. 2016.
- Rumi E, Pietra D, Ferretti V. JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. *Blood*. 2014;123:1544-51.
- Cabagnols X, Defour JP, Ugo V. Differential association of calreticulin type 1 and type 2 mutations with myelofibrosis and essential thrombocythemia: relevance for disease evolution. *Leukemia*. 2015; 29(1): 249-52.
- Carobbio A, Thiele J, Passamonti F. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood*. 2011; 117:5857-9.
- Bertozzi I, MD, Peroni E. Thrombotic risk correlates with mutational status in true ET. 2016.
- Barbui T, Finazzi G, Carobbio A. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood*. 2012; 120 (26):5128-33.

4. Mielofibrosis primaria

4.1 Definición

- La MFP (MFP) es una enfermedad clonal de la célula madre progenitora hematopoyética caracterizada por fibrosis progresiva de la MO y desarrollo de hematopoyesis extramedular, considerada actualmente como una enfermedad oncoinflamatoria.

4.2 Diagnóstico

Ante la sospecha de un cuadro de MF por la historia clínica, examen físico y hemograma, se deberán efectuar los siguientes estudios diagnósticos y complementarios:

- FSP: característico cuadro leucoeritroblástico y dacriocitos.
- BMO:
 - Inmunofenotipo por citometría de flujo.
 - Estudio citogenético.
 - Estudio molecular para mutación de *BCR/ABL* y *JAK2 V617*, si negativos: *CALR* y *MPL*, de manera secuencial.
- Estudio de mutaciones no conductoras (especialmente *ASXL1*; *EZH2*, *TET2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *U2AF1*) en caso de dificultad diagnóstica y/o, en caso de ser necesario, para precisar mejor el pronóstico.
- Química que incluya LDH.

4.2.1 Criterios para el diagnóstico de MFP

- Los criterios de la OMS 2016 son los recomendados para el diagnóstico de MF en estadio pre-fibrótico o en fibrosis ya establecida.

A) Criterios diagnósticos OMS 2016 MF en estadio *prefibrótico* (Tabla 9)

Criterios mayores (deben cumplirse todos)
1. Proliferación y atipia de MK, sin fibrosis de reticulina > grado 1, acompañado por aumento de la celularidad ajustada a edad de MO. Proliferación granulocítica y frecuentemente, disminución de la eritropoyesis.
2. No cumplir criterios WHO para LMC, PV, LMC, SMD u otra neoplasia mieloide.
3. Presencia de mutación <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> o <i>MPL</i> o en ausencia de estas mutaciones*, presencia de otro marcador clonal, o ausencia de fibrosis reticulínica menor reactiva en MO**.
Criterios menores (debe cumplirse al menos 1 de ellos)
a. Anemia no atribuible a otra comorbilidad
b. Leucocitosis > 11 x 10 ⁹ /L, con ausencia de blastos en SP
c. Esplenomegalia palpable
d. LDH elevada.

*La búsqueda de las mutaciones acompañantes más frecuentes son de ayuda para determinar la naturaleza clonal de la enfermedad. *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *SF3B1*,

**Secundaria a infección, enfermedad autoinmune u otra condición inflamatoria, leucemia de células vellosas u otra neoplasia linfóide, cáncer; MTS o mielopatías tóxicas crónicas.

B) Criterios diagnósticos OMS 2016 MF “Manifiesta” o establecida (Tabla 10)

Criterios mayores (deben cumplirse todos)
1. Presencia de proliferación y atipia de MK, acompañada de fibrosis de reticulina o fibrosis colágena grado 2 o 3.

2. No cumplir criterios WHO para LMC, PV, LMC, SMD u otra neoplasia mieloide.
3. Presencia de mutación <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> o <i>MPL</i> o en ausencia de estas mutaciones presencia de otro marcador clonal*, o ausencia de fibrosis reticulínica menor reactiva en MO**.
Criterios menores (debe cumplirse al menos 1 de ellos)
a. Anemia no atribuible a otra comorbilidad
b. Leucocitosis > 11 x 10 ⁹ /L
c. Esplenomegalia palpable
d. LDH elevada (sobre el límite máximo del valor institucional de referencia)
e. Leucoeritroblastosis

*La búsqueda de las mutaciones acompañantes más frecuentes son de ayuda para determinar la naturaleza clonal de la enfermedad. *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *SF3B1*

**Secundaria a infección, enfermedad autoinmune u otra condición inflamatoria, leucemia de células vellosas u otra neoplasia linfóide, cáncer, MTS o mielopatías tóxicas crónicas.

C) Criterios diagnósticos de fase acelerada y crisis blástica

El hallazgo de 10-19% de blastos en SP o MO define la fase acelerada de la MF. La crisis blástica se define por el hallazgo de $\geq 20\%$ de blastos.

D) Criterios diagnósticos de MF post PV o TE (IWG-MRT 2008)

Requeridos

- Documentación de diagnóstico previo de PV o TE.
- Fibrosis en médula ósea grado 2-3.

Adicionales (al menos 2)

- Anemia (disminución del valor Hb ≥ 2 g/dL) o en PV sostenida ausencia de requerimiento de flebotomía en ausencia de tratamiento citorreductor.
- Leucoeritroblastosis.
- Esplenomegalia en aumento ≥ 5 cm o aparición de nueva esplenomegalia palpable.
- Síntomas constitucionales (pérdida de peso $>10\%$ en 6 meses, sudoración nocturna, o fiebre no explicada ($>37,5$ °C)).
- Aumento de LDH (post TE).

4.2.2. Biopsia de MO: Diagnóstico anatómo-patológico MFP estadio prefibrótico

- Hiper celularidad con proliferación neutrofílica.
- Disminución frecuente de la eritropoyesis con desviación a izquierda.
- Proliferación megacariocítica con atipías:
 - Alteración topográfica: localización paratrabecular.
 - Tamaño variable de pequeño a grande.
 - Relación núcleo citoplasmática aumentada, con anomalías de la lobulación nuclear, núcleos en “nube o globo”, hipercromasia, núcleos desnudos, aspecto pleomórfico, bizarro.
 - Distribución en nidos densos.
- 25% de los pacientes presentan nódulos linfoides.
- Fibrosis reticulínica mínima o ausente (grado 0 y 1).
- CD34: aumento de la angiogénesis, pero no aumento significativo de blastos ($<10\%$).

Diagnóstico diferencial con TE

TE: normocelular, MK de tamaño aumentado, con citoplasma abundante y lobulaciones nucleares profundas. Distribuidos en forma dispersa y en nidos laxos.

MFP estadio fibrótico

- Hiper, normo o hipocelular.
- Proliferación megacariocítica predominante, prominente con atipías:
- Nidos densos y compactos, anomalías de lobulación nuclear en “nube o globo”, hiperchromasia, aumento de la relación núcleo citoplasmática, núcleos desnudos. Islas de hemopoiesis separadas por tejido conectivo o adiposo.
- Neoformación ósea. Osteoesclerosis.
- Fibrosis reticulínica (grado 2 y 3) y colágena.
- Dilatación sinusoidal con hemopoiesis intraluminal.
- En casos de diagnóstico previo de MFP, la presencia de 10% a 19% de blastos, o de nidos de células CD34+, indica fase acelerada y la presencia $\geq 20\%$ de blastos significa transformación a LA.
- MK más atípicos con variaciones de tamaño, hipolobulados, hiperchromáticos. Nidos densos.

Tabla 11. Graduación de la MF (adaptada de un consenso de expertos europeos)

Grado	Descripción
	Dispersas líneas de retículo sin intersecciones ni entrecruzamientos. Corresponde a médula ósea normal.
MF-0	Líneas dispersas de retículo sin intersecciones ni entrecruzamientos. Corresponde a MO normal.
	Incremento difuso y denso de las fibras de reticulina con extensas entrecruzamientos, ocasionalmente con focos de haces gruesos, de colágenos y/o asociados a osteoesclerosis focal.
MF-1	Redes no compactas de reticulina, con varios entrecruzamientos, especialmente en áreas perivasculares.
MF-2	Incremento difuso y denso de las fibras de reticulina con entrecruzamientos extensos, ocasionalmente con focos de haces gruesos de colágeno y/o asociados a osteoesclerosis focal.
MF-3	Incremento difuso y denso de las fibras de reticulina con entrecruzamientos abundantes con bandas de colágeno gruesas, asociadas frecuentemente con osteoesclerosis significativa.

Tabla 12. Graduación semicuantitativa del colágeno

(en casos de fibrosis reticulínica grado 2 y 3 se recomienda establecer gradación del colágeno)

Grado	Descripción
MF-0	Colágeno sólo perivascular. Corresponde a MO normal.
MF-1	Colágeno focal paratrabecular o central sin formación de redes de conexión.
MF-2	Depósitos de colágeno paratrabecular o central con redes focales de conexión o aposición difusa paratrabecular del colágeno.
MF-3	Redes difusas de conexión de colágeno en más del 30% de los espacios medulares.

Tabla 13. Graduación semicuantitativa de la osteoesclerosis

Grado	Descripción
MF-0	Trabéculas óseas regulares.
MF-1	Neoformación ósea trabecular por aposición.
MF-2	Neoformación ósea difusa paratrabecular con engrosamiento trabecular e interconexiones focales.
MF-3	Interconexiones trabeculares óseas extensas de neoformación ósea con disminución de los espacios medulares.

4.3. Pronóstico

- La MFP es la NMP de peor pronóstico, con una expectativa de vida estimada entre 5-7 años, aunque excede los 10 años en pacientes jóvenes con factores pronósticos favorables.
- Existen múltiples escalas pronósticas que están vigentes. Se sugiere utilizar aquellas más refinadas (las que incorporan datos de mutaciones adicionales) en los pacientes que sean categorizados en el riesgo intermedio y el trasplante sea una posibilidad terapéutica.
- El IPSS fue diseñado para ser aplicado al diagnóstico. El DIPSS y DIPSS plus permiten predecir sobrevida en cualquier momento de la evolución de la enfermedad. Estas 3 escalas pronósticas fueron diseñadas para pacientes con MFP, aunque suelen utilizarse indistintamente en MFP y MF secundaria. La ventaja de estas escalas es que utilizan variables sencillas y que suelen estar disponibles en la práctica habitual.
 - MYSEC (2017) fue específicamente diseñada para MF secundaria.
 - MIPSS70 fue diseñada para pacientes menores de 70 años e integra datos clínicos, citogenéticos y moleculares. Resulta de utilidad para decidir trasplante.
 - GIPSS está basada absolutamente en variables genéticas (cariotipo, ausencia de *CALR* tipo 1 y presencia de mutaciones en *ASXL1*, *SRSF2*, o *U2AF1* Q157).

4.3.1 Escalas de valoración pronósticas en MF

Tabla 14. Índices pronósticos en MF

VARIABLE	IPSS	DIPSS	DIPSS	MYSEC	MIPSS70	GIPSS
Edad > 65 años.	1	1	1	0.15 pts x c/año	-	-
Síntomas constitucionales (sudoración nocturna, fiebre, pérdida de peso).	1	1	1	1	1	-
Hb < 10 g/dL	1	2	2	2 (Hb<11)	1	-
Recuento de leucocitos > 25000/μl.	1	1	1	-	2	-
Blastos en SP >1%.	1	1	1	2 (>2%)	1	-
Recuento plaquetario < 100 x 10 ⁹ /L	-	-	1	1 (<150000)	2	-
Requerimiento transfusional de GR	-	-	1	-	-	-
Cariotipo desfavorable (+8,-7/7q, i(17q), inv(3),-5/5q-,12p-, rearrreglos 11q23 o cariotipo complejo)*	-	-	1	-	-	1
Fibrosis>1				-	1	-
Ausencia CALR tipo1				2	1	1
HMR				-	1	-
>1 mutaciones HMR				-	2	-
Cariotipo de muy alto riesgo**						1
ASXL1, SRSF2 o U2AF1 Q157						1

HMR (high molecular risk) indica presencia de algunas de las siguientes mutaciones: *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2*, or *IDH1/2*.

*Cariotipo desfavorable definido para el DIPSS plus.

**Cariotipo de muy alto riesgo: alteraciones aisladas/múltiples de -7, i(17q), inv(3)/3q21, 12p-/12p11.2, 11q-/11q23, +21, u otras trisomías autosómicas, sin incluir a +8/+9; Cariotipo desfavorable: no incluido en favorable que es cariotipo normal o alteraciones aisladas de 13q-, +9, 20q-, traslocaciones/duplicaciones del cromosoma 1 o alteraciones de cromosoma sexual incluyendo -Y

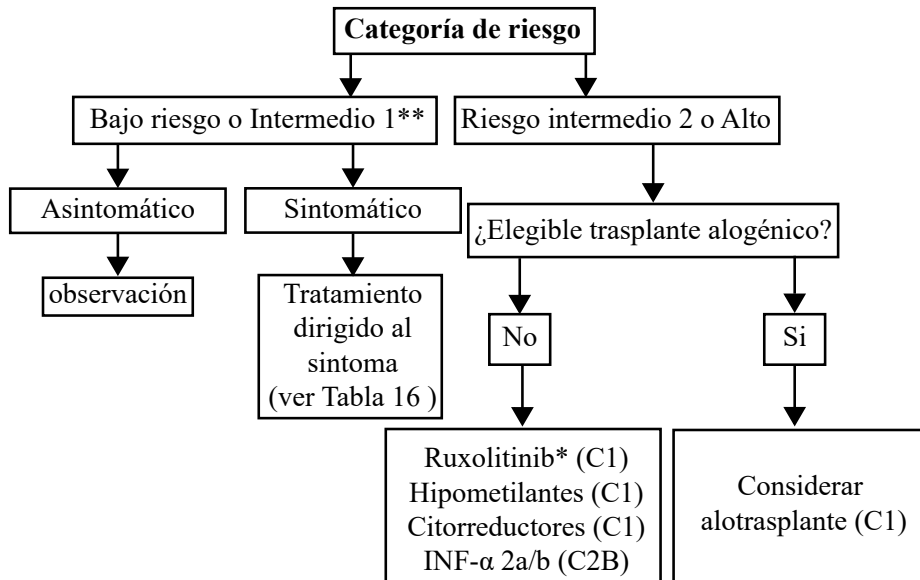
Tabla 15. Definición de riesgo según índice pronóstico

GRUPO DE RIESGO	IPSS		DIPSS		DIPSS Plus		MYSEC		MYPSS70		GIPSS	
	Pts	SV Md (años)	Pts	SV Md (años)	Pts	SV Md (años)	Pts	SV Md (años)	Pts	SV Md (años)	Pts	SV Md (años)
Bajo	0	11,3	0	NA	0	15,4	<11	NA	0-1	28	0	26
Inter-1	1	7,9	1 o 2	14,2	1	6, 5	11-13	9.3	2-4	7	1	8
Inter-2	2	4,0	3 o 4	4	2 o 3	2,9	14-15	4.4	-	-	2	4.2
Alto	>3	2,3	5 o 6	1,5	≥ 4	1,3	>15	2	>4	2.3	>2	2

Pts: puntos; SV: sobrelvida; Md: mediana; Inter: intermedio; NA no alcanzado

4.4 Tratamiento

- Sólo el alotrasplante es potencialmente curativo.
- Las decisiones terapéuticas en MFP, especialmente en la indicación de trasplante alogénico de MO, deben estar basadas en el pronóstico individual determinado por las escalas de valoración pronóstica.
- Aunque estos índices no han sido validados para MF-PPV o MF- PTE, se sugiere que también sean utilizados en estos casos (C1).
- Se plantea el siguiente algoritmo de tratamiento:



**Esplenomegalia o síntomas constitucionales*

***En caso de mutaciones de alto riesgo en pacientes jóvenes realizar seguimiento estricto y considerar eventualmente alotrasplante.*

Tratamiento sintomático de la MF.

El tratamiento convencional de la MF está dirigido a los síntomas que presenta el paciente por lo que se detallan las opciones en la siguiente tabla.

Tabla 16. Tratamiento dirigido al síntoma en mielofibrosis

SÍNTOMA	TRATAMIENTO	DOSIS	% RESPUESTA	COMENTARIO
Anemia	EPO (C1) Darbapoyetina (C1)	10 000 UI 3 veces/sem 150 mg/sem	20-40%	Mayor eficacia si niveles séricos EPO <125 U/L Duplicar dosis si no eficaz tras 4-8 semana Suspender si no respuesta a 3 meses o aumento esplenomegalia
	Prednisona (C1)	15-30 mg/día		
	Nandrolona o (C1) Enantato testosterona (C1)	50 mg IM c/15-30 días 400-600 mg IM/semanal		Evaluar eficacia a 3-6 meses Evaluación prostática
	Danazol (C1)	600 mg/día		Monitorear toxicidad hepática
	Talidomida (C1)	50 mg/día		Combinar con bajas dosis deltisona (15-30 mg/d)
	Lenalidomida (C1) (si del 5 (q31))	10 mg/día x 21 de cada 28 días	20-40%	5 mg/día si plaquetas < 100x10 ⁹ /L. Combinar prednisona oral 15-30 mg/d
Esplenomegalia	Ruxolitinib (C1)	Ver más adelante		
	HU (C1)		40% (respuesta transitoria)	
	Radioterapia (C3)		Tasa de respuesta alta	Toxicidad hematológica severa
	Esplenectomía (C1)		En severas citopenias refractarias	Morbilidad 31-50% Mortalidad perioperatoria 9%
	Cladribine (C2B)	0,1 mg/kg/d x 7 días 5 mg/m ² x 5 días		
Síntomas constitucionales	Ruxolitinib (C1)	Ver más adelante		
Leucocitosis extrema/progresiva	HU	500 mg cada 12 hs, y se ajusta según respuesta		

Para el tratamiento de la anemia se recomienda comenzar con EPO, luego continuar con danazol y, en ausencia de respuesta, la combinación de danazol con metilprednisona y/o talidomida podría dar un mejor resultado.

Ruxolitinib (C1)

- R es un inhibidor potente y selectivo de las quinasas asociadas a Janus (JAK) JAK1 y JAK2. No hay diferencia en la tasa de respuesta en pacientes JAK2V617F positivos o negativos por lo que su indicación es independiente del estado mutacional.

Indicaciones:

- R es tratamiento de elección en pacientes con MFP o post-PV/TE con esplenomegalia sintomática y/o síntomas constitucionales (fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna).

- No es una droga que se considere de elección para mejorar citopenias relacionadas a la MF.

Dosis:

- Iniciar el tratamiento en etapas más tempranas, generalmente permite utilizar mayores dosis y se tolera mejor.

Tabla 17. Dosis según recuento de plaquetas

Plaquetas	Dosis
>200 x 10 ⁹ / L	20 mg dos veces al día
entre 100 x 10 ⁹ / L y 200 x 10 ⁹ / L	15 mg dos veces al día
entre 50 x 10 ⁹ / L y 99 x 10 ⁹ / L	5 mg dos veces al día *
< 50 x 10 ⁹ / L	Evaluar riesgo beneficio

- *trombocitopenia basal entre 50 y 99 x10⁹ / L dosis inicial de 5 mg dos veces al día.
- control hemograma semanal.
- si recuento de plaquetas estable, aumentar la dosis de a 5 mg cada 4 semanas hasta alcanzar 10 mg dos veces al día (la mayoría de los pacientes alcanzan esta dosis).

Eventos adversos (EA) hematológicos

- Son frecuentes
- Se recomienda control de hemograma cada 2 semanas al inicio del tratamiento
- La anemia puede ser pronunciada en los primeros 2 a 3 meses de tratamiento. Se puede tratar con ajuste de dosis de R, EPO, danazol o talidomida. Sin embargo, como la respuesta a estas drogas adicionales no es rápida, y generalmente la anemia es más pronunciada los primeros 3 meses y tiende a mejorar, también puede tratarse con transfusiones. La trombocitopenia es indicación de ajuste de dosis.

Tabla 18. Reducciones de dosis recomendadas en trombocitopenia

RECuento de PLAQUETAS	DOSIS AL MOMENTO DE LA DISMINUCIÓN DE LAS PLAQUETAS				
	25 mg c/12 hs	20 mg c/12 hs	15 mg c/12 hs	10 mg c/12hs	5 mg c/12 hs
>125 x10 ⁹ /L	No se requiere reducción de dosis				
<125 x10 ⁹ /L	20 c/12 hs	15 c/12 hs	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
75 - <100 x10 ⁹ /L	10 c/12 hs	10 c/12 hs	10 c/12 hs	Sin cambios	Sin cambios
50 - 75 x10 ⁹ /L	5 c/12 hs	5 c/12 hs	5 c/12 hs	5 c/12 hs	Sin cambios
<50 x10 ⁹ /L	Considerar interrumpir la administración de la dosis				

Eventos adversos no hematológicos:

En general son bien tolerados y no motivan reducción de dosis ni suspensión del tratamiento.

- Fatiga, diarrea, edemas, equimosis, disnea, mareos, vómitos, artralgia y dolor abdominal.
- Infecciones (urinarias, respiratorias), reactivación de HBsAg, herpes zoster y TBC. En caso de herpes a repetición, antecedentes reciente de herpes zoster considerar profilaxis secundaria. No se recomienda la profilaxis antiviral primaria.

Cáncer de piel, LNH de alto grado (el antecedente de Ca de piel o LNH no es una contraindicación para su uso, pero se recomienda su control cercano).

Duración del tratamiento: se recomienda continuar mientras exista un beneficio clínico.

Ajustes de dosis en situaciones clínicas especiales:**Interacciones medicamentosas:**

R es metabolizado por CYP3A4 y CYP2C9. Los medicamentos que inhiben estas enzimas pueden causar un aumento en la exposición y es necesario modificar dosis.

Cuando se administra R con inhibidores potentes de CYP3A4 o inhibidores duales de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 (p.ej. fluconazol) se debe reducir la dosis de R aproximadamente un 50% y administrarse dos veces al día. Durante el tratamiento con un inhibidor potente de CYP3A4 o con inhibidores duales de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 se recomienda un control más frecuente (p.ej. dos veces a la semana) de los parámetros hematológicos y de los signos y síntomas clínicos de las reacciones adversas relacionadas con R.

Inhibidores potentes de CYP3A4: boceprevir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, ritonavir, mibefradil, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol.

Inhibidores leves o moderados de CYP3A4 (tales como, entre otros, ciprofloxacina, eritromicina, amprenavir, atazanavir, diltiazem, cimetidina). No se recomienda ajustar la dosis cuando se administra R junto con inhibidores leves o moderados de CYP3A4 (p.ej. eritromicina). Sin embargo, se debe controlar estrechamente a los pacientes para citopenias al iniciar el tratamiento con un inhibidor moderado de CYP3A4.

Insuficiencia renal:

En insuficiencia renal leve o moderada no requiere ajuste de dosis. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) se debe reducir aproximadamente un 50% la dosis inicial recomendada basada en el recuento de plaquetas para pacientes con MF y administrarse dos veces al día. Se debe controlar cuidadosamente la seguridad y la eficacia del tratamiento con ruxolitinib en estos pacientes. Existen datos limitados para determinar las mejores opciones de dosis para pacientes con ERA que están en hemodiálisis. Las simulaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas basadas en los datos disponibles en esta población sugieren que la dosis inicial para pacientes con MF con ERA que están en hemodiálisis es de una dosis única de 15- 20 mg o dos dosis de 10 mg administradas en un intervalo de 12 horas, que se debe administrar después de la hemodiálisis y sólo en el día de la hemodiálisis. Para pacientes con MF con recuento de plaquetas entre 100.000/mm³ y 200.000/mm³ se recomienda una dosis única de 15 mg. Para pacientes con MF con recuento de plaquetas de >200.000/mm³ se recomienda una dosis única de 20 mg o dos dosis de 10 mg administradas en un intervalo de 12 horas. Las dosis siguientes (administración única o dos dosis de 10 mg en un intervalo de 12 horas) se deben administrar sólo los días de hemodiálisis después de cada sesión de diálisis.

Insuficiencia hepática:

En pacientes con cualquier tipo de insuficiencia hepática se debe reducir aproximadamente un 50% la dosis inicial recomendada basada en el recuento de plaquetas y administrarse dos veces al día. Las dosis siguientes se deben ajustar en base a un control cuidadoso de la seguridad y la eficacia.

Suspensión del tratamiento:

- En el seguimiento algunos pacientes pueden presentar pérdida paulatina de respuesta. Se recomienda valorar aumento de dosis de ser posible y continuar tratamiento mientras el paciente presente algún tipo de beneficio clínico.
- Los síntomas relacionados con la enfermedad suelen reaparecer en el lapso de 1 semana de suspendido el R. Se recomienda disminuir la terapia lentamente durante 7 a 10 días (e incluir el uso de corticoides en algunos pacientes) en lugar de interrumpirla bruscamente.

Tratamiento combinado (C1)

Hay múltiples estudios, generalmente fase I o II, sobre ruxolitinib combinado con otras drogas (corticoides, INF, HU, danazol, EPO, hipometilantes e inmunomoduladores). Hasta el momento, no se recomienda su combinación en primera línea y queda reservado para casos de respuesta insuficiente, intolerancia o situaciones especiales.

Peg-IFN- α 2 a o 2b (C2B)

Mejoría de la proliferación (leucocitosis y trombocitosis) y retraso del crecimiento esplénico en estadios tempranos (ver dosis en capítulo PV tratamiento).

Hematopoyesis extramedular (metaplasia mieloide):

- Los sitios de compromiso más frecuente son: pulmón, con desarrollo de hipertensión pulmonar, masas paraespinales y compromiso óseo.
- El centellograma pulmonar con Tc es útil para el diagnóstico de hematopoyesis pulmonar.
- La radioterapia en dosis bajas (100-500 cGy) puede ser eficaz (C1).

Trasplante en MF: ver capítulo de trasplante de células madres hematopoyéticas

Tratamiento de la fase acelerada y/o crisis blástica:

Al margen de cuidados paliativos, la opción de tratamiento de la fase acelerada o crisis blástica es el uso de hipometilantes, con una tasa de respuesta baja. Si el paciente fuera candidato, se debería intentar el TALO. Otra opción de tratamiento en aquel paciente que se planea TALO, es un esquema de inducción clásico para LMA. No está demostrado que la combinación de HMT con R mejore las respuestas. Su combinación puede considerarse si al momento de la crisis blástica o fase acelerada, el paciente tiene esplenomegalia sintomática o síntomas severos asociados a la MF.

Bibliografía

- Passamonti F, Cervantes F, Vanucchi. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood.*, 2010, 115(9): 1703-08.
- Gangat N, Caramazza D, Vaidya R. DIPSS Plus: A Refined Dynamic International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis That Incorporates Prognostic Information From Karyotype, Platelet Count, and Transfusion Status. *J Clin Oncol.* 2011, 29: 392-397.
- Passamonti F, Giorgino T, Mora B y col. A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. *Leukemia.* 2017; 31:2726-2731.
- Guglielmelli P, Lasho T, Rotunno G y col. MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol.* 2017; 36:310-318.
- Tefferi A, Guglielmelli P, Nicolosi M y col. GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary Myelofibrosis. *Leukemia.* 2018; 32:1631-1642.
- Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2018; 93: 1551-1560.
- Verstovsek S, Mesa R, Gotlib J y col. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *NEJM* 2012; 366:700-807.
- Al-Ali H, Griesshammer H, le Coutre P y col. Safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, single-arm phase 3b expanded-access study in patients with myelofibrosis: a snapshot of 1144 patients in the JUMP trial. *Haematol.* 2016; 101: 1065-1073.
- Harrison C, Vannucchi A, Kiladjian JJ. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia.* 2016, 30: 1701-1707.
- Verstovsek S, Mesa R, Gotlib J et al. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *Journal of Hematology & Oncology.* 2017;10:55.
- Verstovsek S, Mesa R, Gotlib J y col. Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica.* 2015; 100: 479-488.
- Bose P, Verstovsek S. Management of Myelofibrosis-Related Cytopenias. *Curr Hematol Malig Rep.* 2018Jun;13(3):164-172.

- Barbui T, Tefferi A, Vannucchi A y col. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018; 32:1057-1069.
- Ianotto JC et al. IFN α -2a in myelofibrosis: a study by the FIM and GEM French cooperative groups. *BJH*. 2013;162:783-791.
- Claire N Harrison, Nicolaas Schaap, Alessandro M Vannucchi y col. Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study. *Lancet Haematol*. 2017;4(7):e317-e324.

5. Síndromes hipereosinofílicos

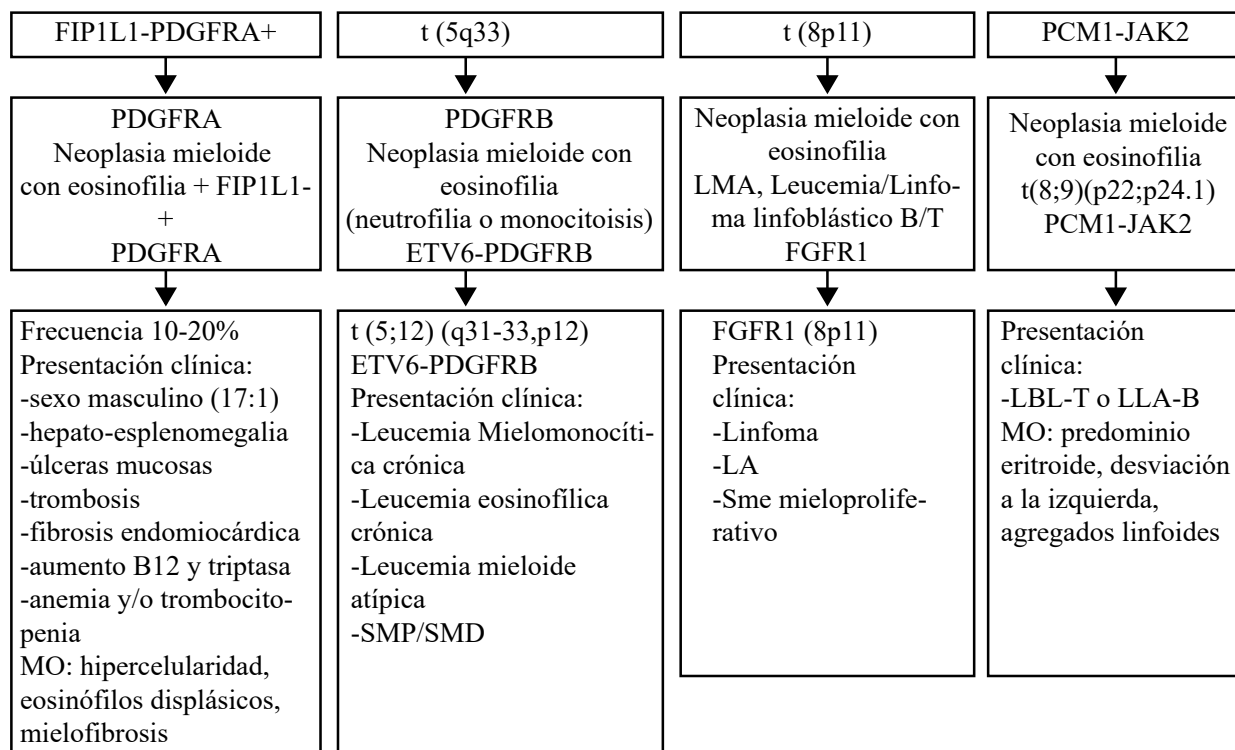
5.1 Definición

- Recuento de eosinófilos $\geq 1500/\text{mm}^3$, documentado en al menos 2 ocasiones o marcada eosinofilia tisular y manifestación clínica atribuible a eosinofilia.
- Eosinofilia: aumento de eosinófilos $> 500/\text{mm}^3$. Baja frecuencia (0,036 casos/100.000 personas/año).
- Es indispensable descartar causas secundarias al iniciar el estudio del paciente, como infecciones por parásitos, alergias, reacción a drogas, enfermedades del colágeno (Churg Strauss, Wegener, lupus), aspergilosis broncopulmonar alérgica o insuficiencia suprarrenal, entre otras. La hipereosinofilia produce inflamación, fibrosis tisular y trombosis por efecto citotóxico directo, reclutamiento y activación de otras células inflamatorias y liberación del contenido de sus gránulos, independientemente de la causa que la origine, afectando órganos críticos como corazón, pulmón, o sistema nervioso central.

5.2 Clasificación

De acuerdo a la clasificación de la WHO las neoplasias hematológicas que cursan con eosinofilia son:

- Neoplasias mieloproliferativas mieloides y linfoides con eosinofilia y anormalidades de *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* y *PCMI-JAK2*



- LEC, NOS (no especificada): anomalía genética o citogenética clonal ($>90\%$) o blastos $\geq 2\%$ en SP o $> 5\%$ en la MO, y $< 20\%$. Las mutaciones más frecuentes son +8, +15, del(5q), del(9), monosomía 7, isocromosoma 17q o cariotipo complejo. Las mutaciones en *ASLXL1*, *TET2*, *DNMT3A* y *EZH2* también fueron reportadas.

Existen otras enfermedades hematológicas reconocidas por la OMS que presentan eosinofilia

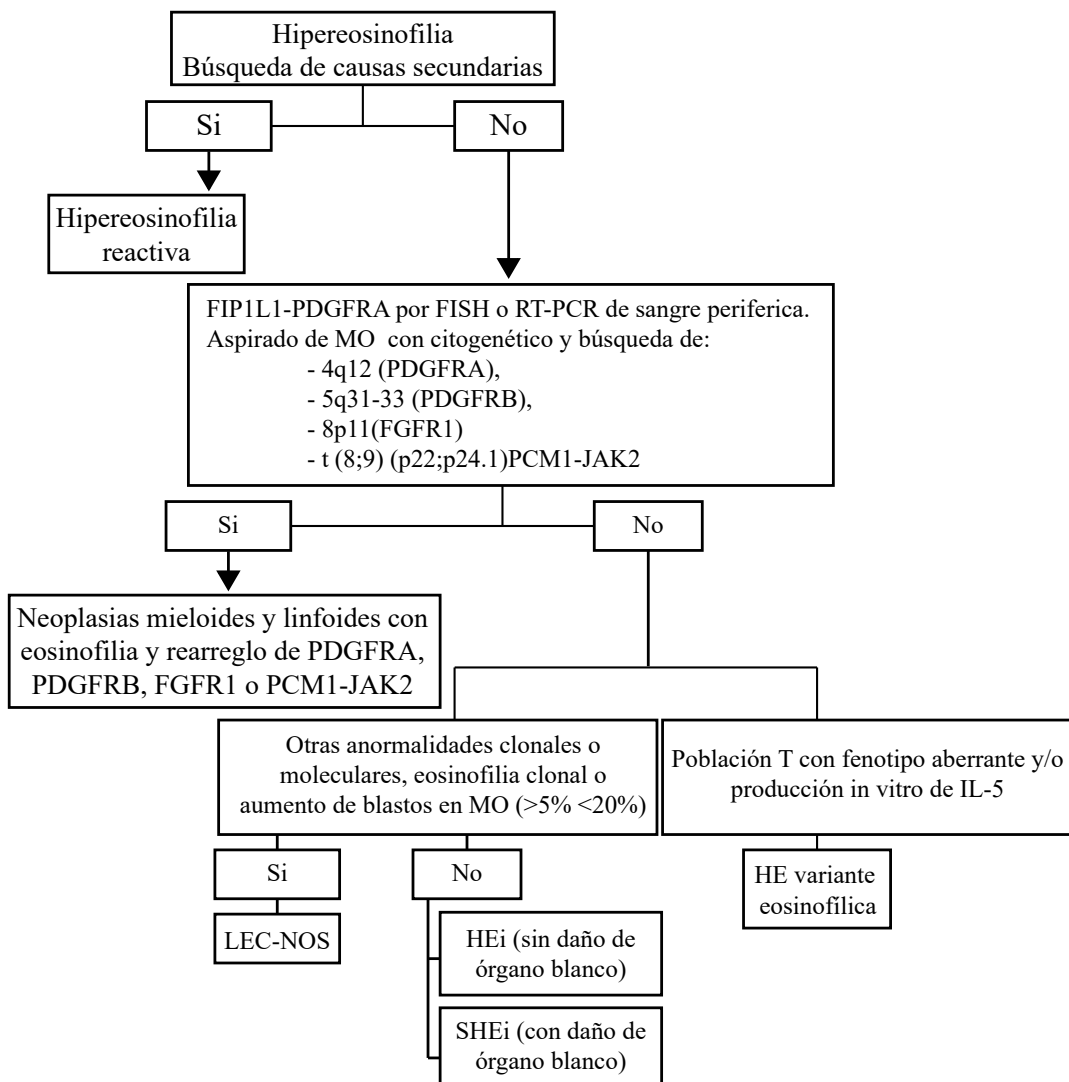
- Hipereosinofilia variante linfocítica: Rearreglo receptor T. Citometría flujo SP: linfocitos T CD3-CD4+, CD3+CD4-CD8- o CD3+CD4+CD7-. Ig E elevada. TARC y CCL-17 elevados.
- Síndrome hipereosinofílico idiopático e hipereosinofilia idiopática
- Linfomas T, incluyendo micosis fungoide y síndrome de Sézary

- Linfoma Hodgkin
- Linfoma/leucemia linfoblástica agudaPoLMA (inv(16), t(16;16), Fab M4Eo.
- MDS
- LMMC

5.3. Estudios diagnósticos de entidades específicas.

- BMO
- Estudio citogenético
- Estudio molecular: PCR para BCR-ABL
- FISH (deleción locus CHIC2 en 4q12) o
- RT-PCR para FIP1L1-PDGFR no visible en CTG
 - En presencia de traslocación que comprometa cromosoma 5 (q31-33):
 - RT-PCR para ETV6-PDGFRB
 - Mutación KIT D816V (MO o SP)
- Otros estudios a solicitar: vitamina B12, triptasa, IgE, troponina T. Ecocardiograma doppler, TAC.

5.4 Algoritmo diagnóstico



5.5 Tratamiento

Enfoque inicial

- Dirigido a limitar el daño de órgano blanco y controlar la eosinofilia.
- De presentarse eosinofilia asociada a insuficiencia cardíaca, respiratoria, daño neurológico o complicaciones tromboembólicas requiere tratamiento inmediato con metilprednisolona 1 mg/kg/día EV o prednisona 1mg/kg/día VO mientras se avanza en algoritmo diagnóstico.
- Los pacientes asintomáticos y sin evidencia de compromiso de órgano blanco, no tienen indicación de tratamiento urgente. Realizar seguimiento cada 3 a 6 meses (Rx tórax, ecografía de abdomen, ecocardiograma anual y troponina T).
- No hay evidencia para el inicio de tratamiento basado en el recuento de eosinófilos en ausencia de daño orgánico (HEi). Sin embargo un recuento absoluto de 1500-2000/mm³ ha sido recomendado por algunos como un umbral para iniciar el mismo.
- Pacientes con antecedentes o sospecha de exposición a Strongyloides deben recibir terapia empírica con ivermectina concomitante (200 mg/kg/día por vía oral durante 2 días) para evitar síndrome de hiperinfección inducido por corticoides.

5.5.1. Rearreglo FIP1L1/PDGFR α :

- Primera línea: imatinib 100-400 mg/día. (C2A). Recomendado incluso en pacientes asintomáticos.
- Asociar corticoides cuando hay evidencia de miocarditis (electro o ecocardiográficamente, o ascenso de troponina sérica) por 7 a 10 días (C2A). La respuesta inflamatoria a la degradación y/o lisis de los eosinófilos que infiltran el endomiocardio luego de administrar imatinib, incluso en los pacientes asintomáticos previo al inicio del tratamiento, puede causar shock cardiogénico agudo y fulminante.
- La recomendación actual es continuar en forma indefinida el tratamiento con imatinib, pudiendo llegar a dosis de 100 mg bisemanal luego de alcanzar remisión hematológica y molecular (C3).
- Resistencia al imatinib o efectos adversos que requieran cambio de droga: otro inhibidor de tirosina quinasa (nilotinib) puede ser efectivo (C3). El TALO de MO ha sido usado satisfactoriamente en los pacientes refractarios (C3).
- Rearreglo PDGFR β : Primera línea: imatinib 200 - 800 mg/día (400 mg/día) (C2A).
- Resistencia al imatinib o efectos adversos que requieran cambio de droga: otro inhibidor de tirosina quinasa (nilotinib) puede ser efectivo (C3).

Rearreglo *FGFR1*:

- No presentan respuesta a imatinib y respuesta parcial a INF α , HU y quimioterapia estándar. Pronóstico pobre, sobrevida media de 16 meses, se recomienda quimioterapia agresiva, con esquemas como Hyper-CVAD, seguido de TALOi. (C3).
- Ponatinib presenta actividad contra FGFR1 asociado a quimioterapia, como puente al TALO.

5.5.2. PCM1-JAK2:

- Mal pronóstico. Ruxolitinib 25-10 mg/día. TALO.

5.5.3. LEC-NOS:

- Primera línea: HU o INF α (C2A)
- El TALO precedido de quimioterapia agresiva, similar a la administrada en pacientes con LMA, parecería ser la mejor opción de tratamiento por la resistencia a las terapias habituales y el alto riesgo de transformación a LMA (C3).

5.5.4. Hiper eosinofilia variante linfocítica:

Primera línea: prednisona entre 30 y 60 mg/día (C2A). Puede utilizarse INF- α para ahorrar dosis de corticoides.

Otros agentes: alemtuzumab y ciclosporina (C3). Pacientes refractarios: opción de quimioterapia y TALO (C3).

5.5.5. Síndrome hipereosinofílico idiopático:

- Primera línea: prednisona 1mg/kg/día (C2A). Iniciar descenso lento tras control de síntomas y recuento de eosinófilos <1.500/mm³. La reaparición de síntomas, o signos de daño de órgano blanco y/o aumento del recuento de eosinófilos con dosis mayores de 10 mg/día, es indicación de agregar otros agentes terapéuticos.
- Segunda línea: HU o INF- α , asociados o no a corticoides. Respuesta hematológica más lenta con eficacia comparable entre ambos. La dosis inicial de HU es 500-1000 mg/día. La dosis de inicio de INF- α es de 1 MU/día subcutáneo tres veces por semana con aumento gradual a 3-4 MU trisemanales (C2A).
- En pacientes refractarios a otras líneas de tratamiento: imatinib 400 mg/día (C3).

Se ha observado respuesta hematológica a vincristina, ciclofosfamida, etopósido, ciclosporina A (C3).

Bibliografía

- Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2015 Nov; 90(11): 1077-89.
- Arber DA. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016 May 19; 127(20): 2391-405.
- Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood.* 2015 Aug 27; 126(9):1069-77.
- Khodadoust MS. Clinical activity of ponatinib in a patient with FGFR1-rearranged mixed-phenotype acute leukemia. *Leukemia.* 2016 Apr; 30 (4):947-50.
- Rumi E. Efficacy of ruxolitinib in chronic eosinophilic leukemia associated with a PCM1-JAK2 fusion gene. *J Clin Oncol.* 2013 Jun 10; 31(17):e269-71.
- Lierman E. Ruxolitinib inhibits transforming JAK2 fusion proteins in vitro and induces complete cytogenetic remission in t(8;9)(p22;p24)/PCM1-JAK2-positive chronic eosinophilic leukemia. *Blood.* 2012 Aug 16; 120(7): 1529-31.
- Juliana Schwaab. Limited duration of complete remission on ruxolitinib in myeloid neoplasms with PCM1-JAK2 and BCR-JAK2 fusion genes. *Ann Hematol* (2015) 94: 233-238.
- Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2012 Sep;87(9):903-14.
- Klion AD. Eosinophilia: a pragmatic approach to diagnosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015; 2015:92-7.
- Ackerman SJ. Eosinophilia, eosinophil-associated diseases, chronic eosinophilic leukemia, and the hypereosinophilic syndromes. *Hematology*, 4th Ed. Hoffman R. Philadelphia, 2005.
- Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2019 Oct;94(10):1149-1167

6. Mastocitosis

6.1. Definición

- Comprende un conjunto de desórdenes caracterizados por la expansión anormal y acumulación de mastocitos neoplásicos en diferentes órganos como piel, MO, bazo y tracto gastrointestinal.
- La enfermedad se asocia a mutaciones en el gen KIT que codifica para el receptor c-KIT (CD117).
El 85% presenta una mutación puntual en la posición 816 del gen (D816V) en su dominio tirosina kinasa, que modifica al receptor en conformación activa provocando autofosforilación y activación constitutiva. Esto promueve la proliferación y sobrevida de mastocitos. Dicha mutación es resistente al imatinib. Existen también otras mutaciones somáticas del gen KIT de muy baja frecuencia diferentes de D816V que son sensibles a imatinib.
- Se han descrito mutaciones adicionales. La presencia de SRSF2, ASXL1 y RUNX1 estarían asociadas a una inferior sobrevida global. Son más frecuentes en las formas avanzadas de la enfermedad.
- La clasificación de la OMS de 2016 ubica a la mastocitosis como una entidad diferente de las NMP dadas sus características y la clasifica en 3 formas: cutánea, sistémica y sarcoma de mastocitos. (Tabla 19).

Tabla 19. Clasificación WHO 2016. La mastocitosis sistémica con neoplasia hematológica asociada, mastocitosis agresiva y leucemia de mastocitos son llamadas “formas avanzadas” de la enfermedad.

CLASIFICACIÓN WHO 2016	
1- Mastocitosis cutánea	
a-	Maculo-papular (urticaria pigmentosa)
b-	Difusa
c-	Mastocitoma cutáneo
2- Mastocitosis sistémica	
a-	Mastocitosis sistémica indolente (MSI) (hallazgos B: ≤1 , sin hallazgos C)
b-	Mastocitosis sistémica <i>smoldering</i> (MSS) (hallazgos B: ≥2, sin hallazgos C)
c-	Mastocitosis sistémica con una neoplasia hematológica asociada (MS-NHA)
d-	Mastocitosis sistémica agresiva (MSA) (≥1 hallazgo C)
e-	Leucemia de mastocitos (LCM) (>20% mastocitos en el medulograma)
3- Sarcoma de mastocitos	

6.2 6.2. Criterios diagnósticos

Tabla 20. Criterios diagnósticos de mastocitos sistémica.

Criterios diagnósticos
Mayor
• Agregado denso multifocal (15 o más mastocitos) en MO u otro órgano, confirmado por IHQ
Menores
• >25% mastocitos atípicos en MO u otro órgano
• Mutación KIT D816V en MO, SP u otro órgano extracutáneo
• Expresión CD2 y/o CD25 en mastocitos en MO, SP u otro órgano extracutáneo
• Triptasa sérica >20 ng/ml (no es criterio válido para MS-ANH)
Se deben cumplir 1 criterio mayor + 1 menor o 3 criterios menores para realizar el diagnóstico

6.3. Estudios diagnósticos específicos

- BMO (IHQ: triptasa/CD117/CD2/CD25)
- Inmunofenotipo de mastocitos de MO (CD25/ CD2/CD117) (EDTA o heparina)
- Triptasa sérica (suero, tubo seco). Esperar 48 hs en caso de anafilaxia.

- Citogenético: puede ser anormal en la MS-NHA
- Mutación KIT D816V (MO, SP o lesión extracutánea)(EDTA, PCR y secuenciación)
- FIP1L1-PDGFR (MO o SP): si eosinofilia (muestra para FISH en heparina, muestra para PCR en EDTA). En caso de ser positivo indica una entidad diferente a MS
- Densitometría: al diagnóstico para evaluar osteoporosis. Se recomienda realizar control anual.
- Estudio de tubo digestivo: Se recomienda endoscopia en caso de síntomas gastrointestinales.
- Estudio de imágenes (tomografía de tórax, abdomen y pelvis): para evaluar presencia de adenomegalias y hepatoesplenomegalia.

6.3.1 Anatomía patológica

- En secciones histológicas los mastocitos son reconocidos morfológicamente por un núcleo redondo u oval, con nucléolo poco conspicuo. El citoplasma es abundante y contiene gránulos metacromáticos que se evidencian con técnicas de Giemsa y azul de toluidina. En mastocitosis las células muestran anomalías tales como aspecto fusiforme e hipogranularidad. En casos agresivos se aprecia atipia citológica.

6.4 Presentación clínica

Los pacientes pueden consultar por:

- Lesiones cutáneas: la forma más frecuente es la urticaria pigmentosa o forma maculopapular. En los adultos la mayoría de los casos se acompañan de infiltración de MO, por lo que es fundamental su estudio para descartar compromiso sistémico. En los niños las lesiones por lo general son limitadas a la piel y desaparecen en la adolescencia.
- Síntomas derivados de la liberación de mediadores de mastocitos: hipotensión, síncope, prurito, rubor facial, sudoración, náuseas, vómitos, síndrome ácido-sensitivo, diarrea, dolor abdominal, fiebre, anafilaxia, síntomas constitucionales, osteopenia, cefalea, depresión.
- Síntomas por infiltración de mastocitos en diferentes órganos: fracturas, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, citopenias, malabsorción.

Los siguientes hallazgos clínicos se agrupan para valorar la severidad de la enfermedad. Los hallazgos B indican alta carga de mastocitos sin daño de órgano y definen las formas de MSI y MSS. La presencia de hallazgos C discriminan entre MSS y MSA. Indican daño de órgano por infiltración de mastocitos y por lo tanto la necesidad de citorreducción.

Tabla 21. Hallazgos B y C en mastocitosis sistémica

Hallazgos B
1- BMO: infiltración >30% (agregados densos, focales) y/o triptasa sérica > 200 ng/ml
2- Signos de displasia o mieloproliferación en células no-mastocitos pero sin reunir criterios MS-NHA. Con hemograma normal o leve alteración.
3- Hepatomegalia sin alteración de su función, y/o esplenomegalia palpable sin hiperesplenismo y/o linfadenopatías al examen físico o por imágenes.
Hallazgos C
1- Disfunción de MO con ≥ 1 citopenia (neutrófilos $< 1000/\text{mm}^3$, Hb < 10 g/dl, plaq $< 100.000/\text{mm}^3$)
2- Hepatomegalia palpable con alteración función hepática, ascitis y/o hipertensión portal
3- Compromiso óseo con lesiones osteolíticas y/o fracturas patológicas
4- Esplenomegalia palpable con hiperesplenismo
5- Malabsorción con pérdida de peso debido a infiltración gastrointestinal por mastocitos

6.5 Tratamiento de mastocitosis sistémica

1. Educación al paciente: para evitar disparadores de activación de mastocitos como estrés emocional, exposición al frío o calor, ejercicio extenuante, alcohol, comidas picantes/calientes, drogas (morfina/opioides/relajantes musculares), infecciones.
2. Tratamiento de urgencia: epinefrina 0,3 mg de solución 1:1000 M. Repetir a los 5-15 minutos. Se sugiere que los pacientes cuenten con jeringas para autoinyección intramuscular (C2A).
3. Tratamiento sintomático:

Síntomas	Tratamiento	Tipo de droga	Droga específica
Prurito	1 línea	Antagonistas H1	Cetirizina 5-10 mg/d; fexofenadina 60 mg/12 hs o 180 mg/d; hidroxicina 25 mg/6 hs*
	2da línea	Antagonistas Leucotrienos	Montelukast 10 mg/d
	3ra línea	AINES	AAS
	4ta línea	PUVA	
Dolor abdominal Diarrea Náuseas Vómitos	1ra. línea	Antagonistas H2	Ranitidina 150 mg/12 hs; cimetidina 400 mg/12 hs
	2da línea	Inhibidores bomba protones	Omeprazol 20 mg/d Pantoprazol 40 mg/d
	3ra línea	Cromoglicato sódico	100-200 mg 30 min antes de las comidas
	4ta línea	Corticoides	Inicio: Prednisona 0,5- 1 mg/kg/d; tapering según respuesta **
Hipotensión recurrente	1ra. línea	Epinefrina	
	2da línea	Antagonistas H1 y H2	* cetirizina, fexofenadina o hidroxicinaPo 180 mg/d; hidroxicina 25 mg/6 hs*
	3ra línea	Corticoides	** Prednisona 0,5- 1 mg/kg/d; tapering según rta
	4ta línea	Citorreducción	IFN, 2CDA
Osteoporosis	1ra. línea	Bifosfonatos	Pamidronato 90 mg/mes; ac. zoledrónico 4 mg/mes; alendronato 70 mg/semana
	2da línea	Inmunomodulador	IFN

4. Tratamiento citorreductor
5. Este tratamiento está destinado a pacientes con formas avanzadas de la enfermedad. No existen a la fecha estudios randomizados controlados, por lo que la evidencia se basa en estudios retrospectivos y de fase 2 de escaso número de pacientes que incluyen los distintos tipos de MS avanzada en forma conjunta, y frecuentemente utilizan distintos criterios de respuesta.
6. Inhibidores de tirosin kinasa:
 - Midostaurina: efectivo para formas avanzadas independientemente de la presencia de mutación del KIT. Aprobado en base a estudio de fase II que evidenció: respuesta global 60% (MSA 75%, MS-HA 58%, leucemia de mastocitos 50%), sin respuestas completas. Efectos adversos: náuseas, vómitos, diarrea, fatiga, neutropenia, anemia y trombocitopenia. Las citopenias se evidenciaron fundamentalmente en pacientes con MS-NHA. Dosis: 100 mg/12 hs.
 - Imatinib: aprobado para pacientes con mutación KIT negativa o estatus mutacional no conocido. Su uso se basa en estudios retrospectivos de pocos pacientes que muestran respuestas globales entre 20-30%. Dosis 400 mg/d.
7. IFN α : para enfermedad lentamente progresiva. Aumenta la densidad ósea, es útil en caso de osteoporosis o fracturas patológicas. El tiempo a la respuesta es lento, puede tardar un año y se describen recaídas rápidas luego de su discontinuación. Dosis inicial 1-3 MU en forma subcutánea 3 veces por semana, seguido de un aumento gradual de 3-5 MU 3 a 5 veces por semana. La administración simultánea de pred-

nisona puede mejorar su eficacia y tolerabilidad, 20 a 60 mg/día con descenso lento. Existen series retrospectivas de casos con uso de PEG-IFN.

8. Cladribine: se recomienda para formas agresivas con necesidad de citorreducción rápida. Según estudio retrospectivo con pacientes con formas indolentes y que incluyó 32 pacientes con formas avanzadas, se logró 50% de respuesta global en este grupo sin observarse respuestas completas. Pocos pacientes tuvieron evaluación de MO y el descenso de triptasa sólo se evidenció en pacientes con formas indolentes. Dosis: 0.14 mg/kg/día endovenoso en 2 hs o subcutáneo durante 5 días cada 4-6 semanas por 3-4 ciclos.

TALO: Se recomienda en la leucemia de mastocitos con respuesta adecuada a tratamiento citorreductor y en casos de MS- NHA en los que está indicado por el componente de NHA. No existen datos que permitan determinar si los pacientes con formas avanzadas de MS con buena respuesta al tratamiento con midostaurina u otros ITK se benefician con el TALO, se debe considerar en pacientes jóvenes y aptos para tratamiento intensivo.

6.6. Preparación para cirugía

➤ Evitar disparadores:

- Estrés: ansiolíticos, programar cirugía para que sea la primera del día, mantener ambiente tranquilo en quirófano.
- Cambios de temperatura: temperatura ambiental en quirófano y de fluidos endovenosos.
- Evitar traumas o irritación de la piel (vías, torniquetes).

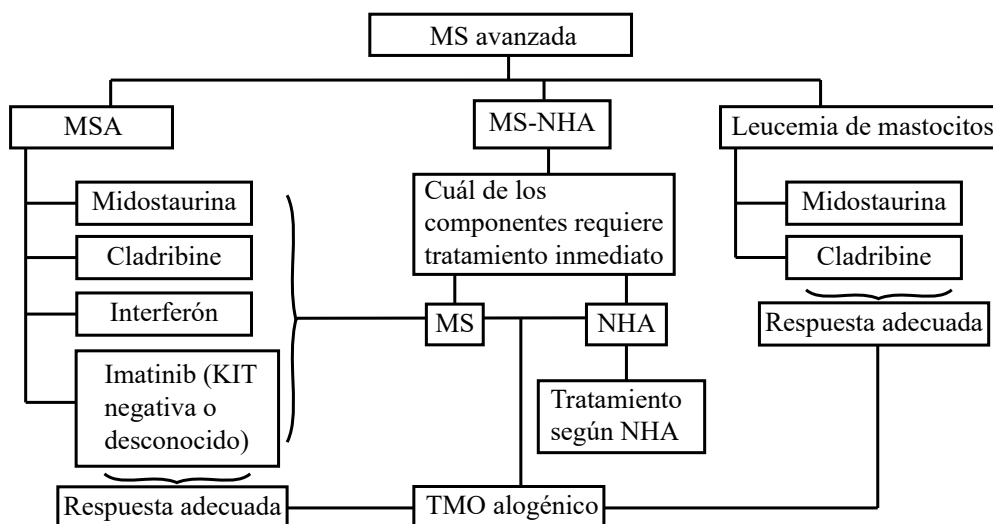
Anestesia local o regional es más segura que general.

Drogas: no administrar atracurio/succinilcolina/rocuronium. Evitar AINES y opiáceos si se desconoce tolerancia.

➤ Premedicar 1 hora antes:

- Difenhidramina: 25-50 mg (oral o EV)
- Ranitidina 150 mg oral o 50 mg EV
- Montelukast 10 mg
- Prednisona: si hay antecedentes de anafilaxia 25-50 mg oral (12 hs y 2 hs antes de la cirugía)

6.7 Algoritmo de tratamiento de mastocitosis sistémica



Bibliografía

- Pardanani A. CME Information: Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2019; 94:363-377.
- Pardanani A. Next-generation sequencing in systemic mastocytosis: Derivation of a mutation-augmented clinical prognostic model for survival. *Am J Hematol.* 2016; 00:1-6.
- Sandes AF. Diagnosis and treatment of mast cell disorders: practical recommendations. *Sao Paulo Med J.* 2013; 131(4):264-74.
- Pardanani A. How I treat patients with indolent and smoldering mastocytosis (rare conditions but difficult to manage). *Blood.* 2013; 121(16):3085-94.
- Verstovsek S. Advanced systemic mastocytosis: the impact of KIT mutations in diagnosis, treatment, and progression. *Eur J Haematol.* 2013; 90(2):89-98.
- Arock M. Current treatment options in patients with mastocytosis: status in 2015 and future perspectives. *Eur J Haematol.* 2015; 94:474-490.
- Valent P. FLAG-induced remission in a patient with acute mast cell leukemia (MCL) exhibiting t(7; 10)(q22;q26) and KIT D816H. *Leuk Res Rep.* 2013; 3(1):8-13.
- Gotlib J. Efficacy and safety of midostaurin in advanced systemic mastocytosis. *NEJM.* 2016; 374(26):2530-2541.
- Shomali W, Gotlib J. The new tool “KIT” in advanced systemic mastocytosis. *ASH Education Book.* 2018.
- Barete S. Long term efficacy and safety of cladribine in adult patients with mastocytosis. *Blood.* 2015; 126(8): 1009-1016.
- Celal Ustun. *Biology of Blood and Marrow Transplantation. Consensus opinion on Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in advanced Systemic Mastocytosis.* 2016, 22: 1348-1356.
- Radia D, Green A, Oni C et al. The clinical and pathological panoply of systemic mastocytosis. *BJH* 2020; 188: 623-640.

