

Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas BCR-ABL negativas



Coordinadores:

Castro Ríos, Miguel
miguelcastrorios@gmail.com

Vicente, Angeles
angeles.vicente.r@gmail.com

Autores:

Bendek, Georgina
Elhelou, Ludmila
Ferrari, Luciana
Heller, Paula
Kornblihtt, Laura
Larripa, Irene
Mela Osorio, María José
Moiraghi, Elena Beatriz
Molinas, Felisa
Narbaitz, Marina
Rojas, Francisca
Roveri, Eriberto
Sackmann, Federico
Vallejo, Verónica
Varela, Ana Inés
Vijnovich Baron, Anahí

Declaración de conflictos de interés:

La Dra Ludmila Elhelou declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por concepto de conferencias en las que ha participado. La Dra Beatriz Moiraghi declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, BMS y Pint Pharma por concepto de conferencias en las que ha participado. La Dra Marina Narbaitz declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El Dr Eriberto Roveri declara haber recibido honorarios por parte de Novartis en concepto de actividades educativas en las que ha participado. El Dr Federico Sackmann declara haber recibido honorarios por parte de Novartis en concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. La Dra Ana Ines Varela declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. La Dra Anahí Vijnovich Baron declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.

Índice

1. Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas BCR-ABL negativas (NMPCC).....	627
1.1. Definición y clasificación	627
1.2. Alteraciones moleculares de las NMPCC.....	627
1.2. A Mutaciones líderes (JAK2, CALR, MPL, triple negativos).....	627
1.2. B Mutaciones cooperadoras.....	628
1.3 Alteraciones citogenéticas de las NMPCC	630
1.4 Alteraciones anatomopatológicas de médula ósea.....	630
1.5 Bibliografía.....	631
2. Policitemia vera	632
2.1 Definición	632
2.2 Nuevos criterios diagnósticos revisión WHO 2016.....	632
2.3 Manifestaciones clínicas.....	632
2.4 Diagnósticos diferenciales.....	633
2.5 Estudios habituales y de valor diagnóstico para PV	634
2.5.1 Anatomía patológica de médula ósea	634
2.5.2 Alteraciones moleculares y genéticas	635
2.6 Factores de riesgo	635
A Factores de riesgo para sobrevida	635
B Factores de riesgo para transformación a leucemia aguda o fibrosis.....	635
C Factores de riesgo para trombosis y sangrado.....	635
2.7 Tratamiento	635
A Flebotomía.....	636
B Antiagregación	636
C Citorreducción.....	636
1) Hidroxiurea (HU).....	636
2) Interferón (INF)	636
3) Anagrelido.....	637
4) Otros citorreductores	637
5) Inhibidores del JAK2.....	637
D Manejo de los síntomas.....	637
2.8 Bibliografía.....	638
3. Trombocitemia esencial	639
3.1 Definición	639
3.2 Manifestaciones clínicas.....	639
3.3 Criterios diagnósticos	639
3.4 Diagnósticos diferenciales.....	640
3.5 Anatomía patológica de médula ósea	640
3.6 Alteraciones moleculares y genéticas.....	641
3.7 Factores de riesgo	641
3.8 Tratamiento.....	642
3.9 Pronóstico	642
4. Mielofibrosis primaria.....	644
4.1 Definición	644
4.2 Diagnóstico.....	644
4.2.1 Criterios para el diagnóstico de MFP	644
4.2.2 Biopsia de médula ósea: Diagnóstico anatómo-patológico.....	645
4.3 Pronóstico	647
4.3.1 Modelos de escalas pronósticas en MFP	647
4.4 Tratamiento.....	648
4.5 Bibliografía.....	653
5. Síndromes hipereosinofílicos.....	654

5.1 Definición	654
5.2 Clasificación	654
5.3 Estudios diagnósticos	655
5.4 Algoritmo diagnóstico	655
5.5 Entidades que cursan con eosinofilia	656
5.6 Tratamiento	657
5.7 Bibliografía	657
6. Mastocitosis	658
6.1 Definición	658
6.2 Criterios diagnósticos	658
6.3 Estudios diagnósticos específicos	658
6.4 Anatomía patológica	659
6.5 Presentación clínica	659
6.6 Tratamiento de mastocitosis sistémica	661
6.7 Algoritmo de tratamiento de mastocitosis sistémica	661
6.8 Bibliografía	662
7. Manejo de situaciones especiales	663
7.1 Sangrado	663
7.2 Trombosis venosa	664
7.3 Trombosis arterial	664
7.4 Cirugía	665
7.5 Embarazo	665
7.6 Bibliografía	665

Abreviaturas

AAS:	aspirina
AINEs:	anti-inflamatorios
AVK:	agente vitamina K dependientes
ARSA-T:	anemia refractaria con sideroblastos en anillo y trombocitosis
DIPSS:	Dynamic International Prognostic Scoring System
DIPSS PLUS	
EPO:	eritropoyetina
EA:	eventos adversos
FRV:	factores de riesgo vascular FSP: frotis de sangre periférica FvW: factor von Willebrand
Hb:	hemoglobina
Hto:	hematocrito
HEM:	hematopoyesis extramedular
HU:	hidroxiurea
IPSET-thrombosis:	International Prognosis Score for Thrombosis in Essential Thrombocythemia
IPSS-MF:	International Prognosis Scoring System
IWG/MRT:	International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment
LMA:	leucemia mieloide aguda
LMC:	leucemia mieloide crónica
MDS:	mielodisplasia
MF:	mielofibrosis
MFP:	mielofibrosis primaria
MF-post TE:	mielofibrosis post-trombocitemia esencial MF-post PV: mielofibrosis post-policitemia vera

MK:	megacariocito
MO:	médula ósea
NMP:	neoplasia mieloproliferativas
NMPCC:	neoplasias mieloproliferativas clásicas BCR-ABL negativas
OMS:	Organización Mundial de la Salud
PV:	policitemia vera
R:	ruxolitinib
SMD:	síndrome mielodisplásico
SP:	sangre periférica
Alo TCPH:	trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas
Tc:	tecnecio
TE:	trombocitemia esencial
TV:	trombosis venosa

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

1.1 Definición y clasificación

Las NMPCC son un grupo heterogéneo de enfermedades clonales de las células madres hematopoyéticas, caracterizadas por aumento de la proliferación eritroide, mieloide y megacariocítica que provoca un aumento de células maduras en sangre periférica (SP). Comprenden a la policitemia vera (PV), la trombocitemia esencial (TE) y la mielofibrosis primaria (MFP).

La clasificación actual más aceptada es la de la Organización Mundial de la Salud (WHO) con revisión en 2016, basada en criterios clínicos, histológicos y moleculares que se detallan a continuación (Tabla 1).

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

<p>Neoplasias mieloproliferativas (NMP) y mielodisplasia/mieloproliferativo (SMD/NMP)</p> <p>Neoplasias mieloproliferativas (NMP)</p> <p>P Leucemia mieloide crónica, BCR-ABL positiva</p> <p>P Leucemia neutrofilica crónica</p> <p>P Policitemia vera</p> <p>P Trombocitemia esencial</p> <p>P Mielofibrosis primaria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MFP etapa prefibrótico • MFP etapa fibrótica <p>P Leucemia eosinofílica crónica sin especificar</p> <p>P Neoplasia mieloproliferativa no clasificable</p> <p>Mastocitosis</p> <p>Neoplasias mieloide/linfoide con eosinofilia y anormalidades de PDGFRA, PDGFRB o FGR1 o con PCM – JAK2</p> <p>P Neoplasia linfoide/mieloide con rearrreglo PDGFRA</p> <p>P Neoplasia linfoide/mieloide con rearrreglo PDGFRB</p> <p>P Neoplasia linfoide/mieloide con rearrreglo FGR1</p> <p>P Entidad provisoria: neoplasia linfoide/mieloide con PCM1- JAK2</p> <p>Neoplasias mielodisplásicas / mieloproliferativas</p> <p>P Leucemia mielomonocítica crónica</p> <p>P Leucemia mieloide crónica, BCR-ABL negativa</p> <p>P Leucemia mielomonocítica crónica juvenil</p> <p>P Neoplasia mieloproliferativa/mielodisplásica con sideroblastos en anillo y trombocitosis</p> <p>P Neoplasia mieloproliferativa/mielodisplásica no clasificable</p>

1.2 Alteraciones moleculares de las NMPCC

1.2. A. Mutaciones *driver*:

- Directamente implicadas en el desarrollo del fenotipo mieloproliferativo; acotadas a las NMPCC.
- La frecuencia de las mutaciones JAK2, CALR y MPL en NMPCC se detalla en la **Figura 1** y el algoritmo de estudio en la **Figura 2**.

Mutaciones en *JAK2*

- La mutación JAK2V617F (c.1849 G>T en el exón 14) constituye la alteración molecular más frecuente en pacientes con NMPCC, detectándose en la mayoría (>95%) de los pacientes con PV y en aproximadamente la mitad (50-60%) de aquéllos con TE y MFP. La frecuencia de JAK2V617F en PV y TE en niños es menor que la hallada en adultos (alrededor de 40%), siendo de importancia en estos casos descartar condiciones hereditarias.
- Mutaciones en el exón 12 del gen JAK2: se detectan en 4% de las PV y representan 60-80% de las PV JAK2V617F-negativas.
- Implicancia clínica de las mutaciones en JAK2

La presencia de la mutación JAK2V617F no permite discriminar entre las distintas NPMCC (PV vs TE vs MFP), requiriéndose además criterios diagnósticos clínicos, de laboratorio e histológicos para

su clasificación. La ausencia de este marcador molecular no excluye el diagnóstico. No afecta la supervivencia ni aumenta el riesgo de transformación leucémica en PV ni TE.

En TE su presencia se asocia con aumento del riesgo de trombosis arterial.

En general, se presenta en pacientes de mayor edad, con niveles mayores de hemoglobina (Hb), leucocitosis y menor recuento plaquetario. Una carga alélica de JAK2V617F mayor al 50% en PV se asocia a mayor transformación fibrótica, mientras que en pacientes con MFP, niveles bajos son de mal pronóstico.

La mutación en el exón 12 se relaciona con mielopoyesis predominantemente eritroide, niveles de eritropoyetina sérica subnormales y menor edad al diagnóstico, pero en cuanto a pronóstico es similar a la mutación del exón 14.

Metodología de estudio de la mutación JAK2V617F

La detección de la mutación JAK2V617F puede realizarse en sangre periférica (SP) o médula ósea (MO) mediante técnicas de PCR, como PCR alelo-específica o RFLP (polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción) o mediante secuenciación de ADN. Se realiza **en la mayoría de los casos mediante PCR en tiempo real, a partir de ADN genómico de granulocitos.**

Mutaciones en CALR

- Se han detectado en 25% - 30% de los pacientes con TE y MFP mutaciones en el exón 9 del gen calreticulina (CALR). La mutación CALR posibilita la unión anormal con el receptor MPL en el retículo endoplásmico, con la consecuente activación constitutiva del mismo. En el 80% de los pacientes afectados se encuentran dos tipos de mutaciones: tipo 1 (deleciones) y las de tipo 2 (inserciones),

Implicancia clínica de las mutaciones en CALR

- La evolución clínica de los pacientes CALR-positivos sería más indolente que la de los pacientes con mutaciones en JAK2.
- En el caso de la TE, los pacientes CALR-positivos presentan, respecto a los JAK2-positivos, 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, la positividad para 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 supervivencia más prolongada. Esta mejor supervivencia estaría restringida a los portadores de mutaciones CALR tipo 1, mientras que la supervivencia de pacientes con mutaciones CALR tipo 2 no difiere de aquélla de los JAK2-positivos.

Mutaciones en MPL

- Mutaciones en el exón 10 del receptor de trombopoyetina MPL: se encuentran en 1-4% de pacientes con TE y 5-11% de las MFP. Pacientes triple-negativos
- Son aquéllos negativos para las mutaciones en genes driver (JAK2, CALR y MPL). Los pacientes con MFP triple-negativos constituyen, junto con los CALR-ASXL1+, los subgrupos de peor pronóstico.

1.2. B. Mutaciones cooperadoras

- Son mutaciones en reguladores epigenéticos (*TET2*, *IDH1/2*, *ASXL1*, *EZH2*, *DNMT3*), de la maquinaria de empalme del ARN (*SRSF2*, *U2AF1*, *SF3B1*) y de la regulación transcripcional (*TP53*, *IKZF1*, *NF-E2*, *CUX1*).
- Se encuentran con igual o mayor frecuencia en síndromes mielodisplásicos y leucemias mieloides agudas.
- 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. La presencia de mutaciones en ASXL 1, IDH1-2, EZH2 y/o SRSF2 conforma un subgrupo de alto riesgo molecular, asociado a menor supervivencia y a mayor riesgo de transformación leucémica. Estas

alteraciones moleculares han sido incorporadas a las nuevas escalas pronósticas en mielofibrosis. De difícil acceso en Argentina y su impacto en la conducta terapéutica no está aún definida.

Figura 1. Frecuencia de las mutaciones JAK2V617F, exón 12 del JAK2, exón 10 del MPL y CALR en NMPCC

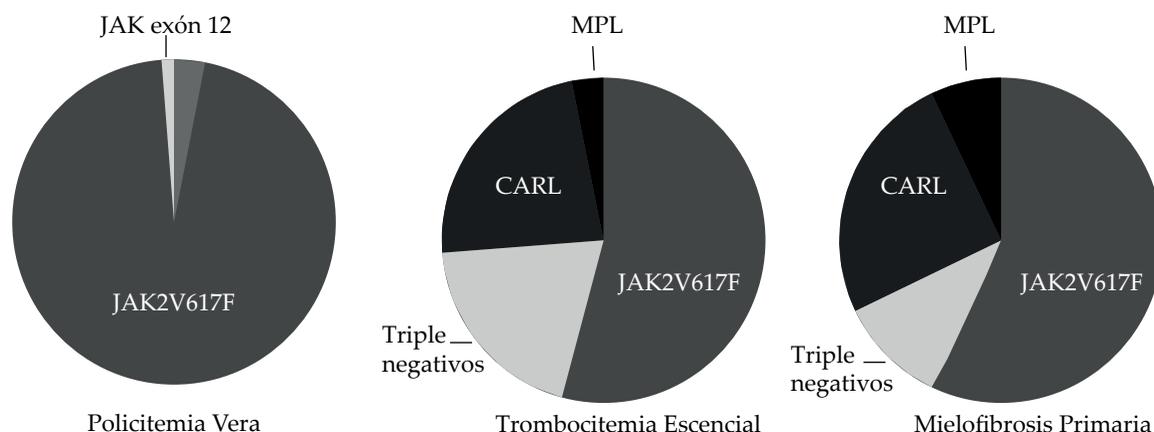
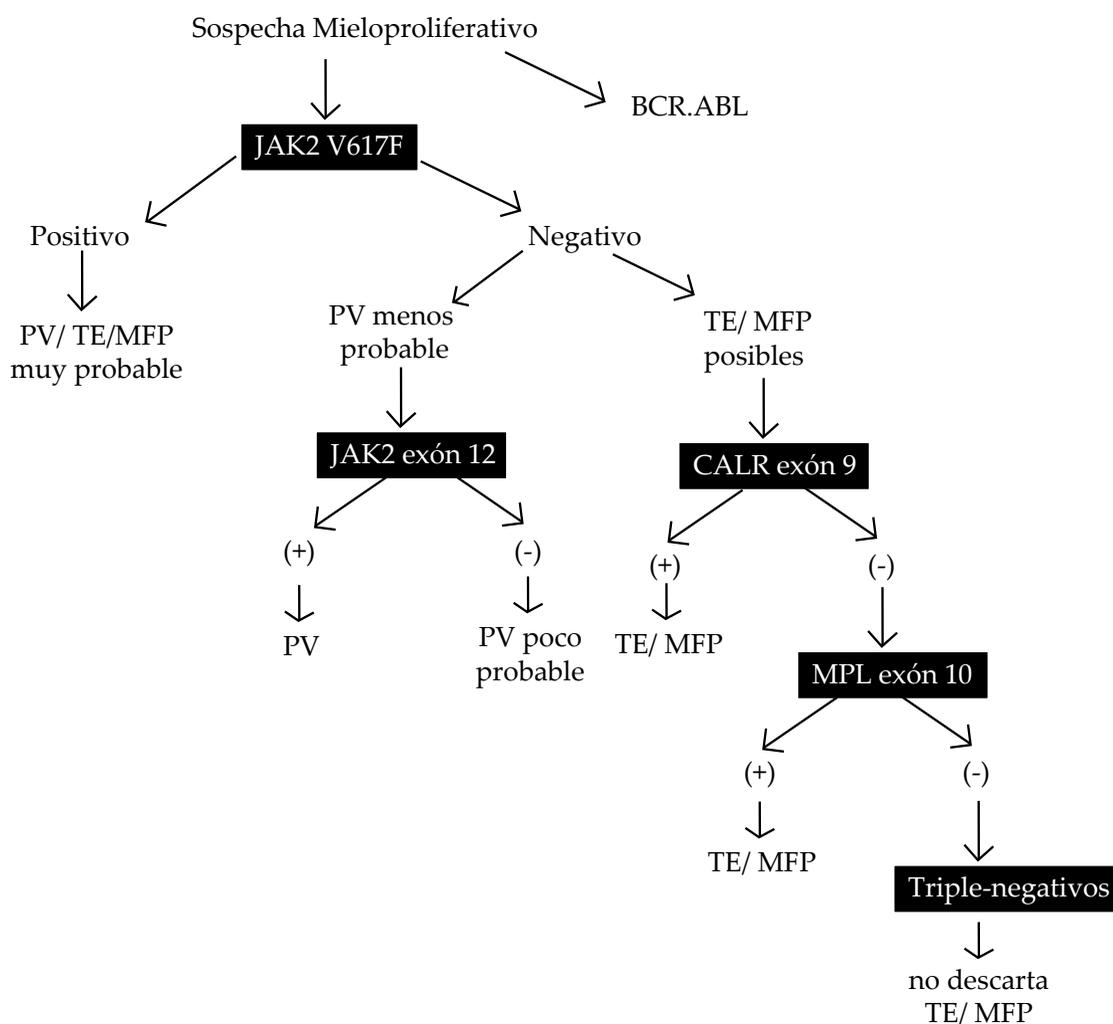


Figura 2. Algoritmo del estudio molecular de las NMPCC



1.3 Alteraciones citogenéticas de las NMPCC

- Se observan en muy bajo porcentaje al diagnóstico y la mayoría no son específicas para una patología en particular, sin embargo es característica la ausencia del cromosoma Philadelphia (Cr Ph).
- Los estudios citogenéticos son de relevancia pues permiten:
 - confirmar clonalidad y descartar una mieloproliferación reactiva.
 - excluir el Cr Ph para hacer el diagnóstico correcto de PV, TE o MF.
 - evaluar si existe progresión cariotípica durante la transformación leucémica.
 - identificar población de peor pronóstico en MFP (como +8, -7/7q-, inv3, -5/5q-, i (17q), 12p-, rearreglos 11q23 y cariotipo complejo).

1.4 Alteraciones anatomopatológicas de médula ósea

- El estudio anatomopatológico de la MO es fundamental para el correcto diagnóstico 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 Mielofibrosis)
- En la tabla 1 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.

Tabla 1. 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.
- 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.
- 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.
- Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS. Somatic mutation of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2013; 369: 2379-90.
- Rotunno G, Mannarelli C, Guglielmelli P et al. Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological 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 stratification and management. *Am Jour of Hemat*. 2015, 90:2.
- Buhr T, Hedebea 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.
- Thiele J. Standardization of bone marrow features- does it work in hematopathology for discrimination of different disease patterns? *Histol histopathol*. 2005; 20: 633-644.
- Vardiman. J. Myeloproliferative Neoplasms. *Hematopathology*. Jaffe E, Harris N, Vardiman J, Campo E, Arber C Elsevier Saunders 2011, 698-732.
- 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.
- Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances. *Am J Hematol*. 2016; 91: 50- 58.

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 1. Criterios diagnósticos revisión WHO 2016

Criterios mayores
Hemoglobina 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 **
Biopsia de médula ósea que muestra hiper celularidad para la edad con crecimiento trilineal (panmielosis) incluyendo proliferación prominente eritroide, granulocítica y megacariocítica con megacariocitos pleomórficos maduros de diferentes tamaños. ***
Presencia de mutación <i>JAK2V617F</i> o <i>JAK2</i> exón 12
Criterio menor
1. Nivel sérico de eritropoyetina 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 BM 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 eritropoyetina 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 trombosis venosas, 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 diferenciales (Tabla 2)

Tabla 2. Causas de eritrocitosis

Congénitas	Primaria	Mutaciones en el receptor de eritropoyetina (Policitemia Primaria Congénita y Familiar)		
	Secundarias	Mutaciones en proteínas reguladoras de la síntesis de EPO (P50 normal)	Mutaciones gen VHL (incluye policitemia Chuvash)	
			Mutaciones PHD2 (prolil hidroxilasa)	
			Mutaciones HIF2 α (factor inducible por hipoxia 2 α)	
		Mutaciones que producen incremento de la afinidad de la hemoglobina por el O ₂ (P50 disminuida)	Hb de alta afinidad por O ₂	
			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
				Acidosis tubular renal
		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 eritropoyetina

2.5. Estudios habituales y de valor diagnóstico para PV

- Laboratorio: Hemograma completo con índices hematimétricos y frotis de SP, perfil férrico, LDH, ácido úrico, gases arteriales y saturación O₂.
- 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.
- Estudio molecular JAK2 V617F. En caso de que sea negativa, se busca la mutación en el exón 12.
- Biopsia de MO. 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.
- Estudio citogenético.
- Medición de tamaño de hígado y bazo por imágenes.
- Masa eritrocitaria: eritrocitos marcados con ⁵¹Cr y albúmina con ¹²⁵I, permiten evaluar volumen total y masa eritrocitaria en casos dudosos

2.5.1. Anatomía patológica de médula

Diagnóstico histopatológico:

1. Fase policitémica: constituyen alteraciones diagnósticas de esta fase

- 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.
- n eritrocitosis secundaria: espacios paratrabeculares habitualmente no obliterados, nidos eritroblásticos habitualmente no confluentes, MK de aspecto normal, ausencia de fibrosis, presencia de depósitos de hierro.

Fase gastada - metaplasia mieloide postpolicitémica

Signos histológicos que pueden indicar el inicio de esta fase:

- 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 mioesclerosis.
- 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 $> 15000/mm^3$, 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 $> 15000/mm^3$ 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

- Prevenir las complicaciones trombóticas y hemorrágicas.
- Minimizar el riesgo de transformación a leucemia aguda 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 3: Tratamiento adaptado al riesgo

Riesgo	Tratamiento
Bajo riesgo (edad < 60 años, sin historia de trombosis)	Baja dosis de AAS* + flebotomía**
Alto riesgo (edad ≥ 60 años y/o presencia de historia de trombosis)	Baja dosis de AAS* + flebotomía + citorreducción: hidroxiurea(HU) o interferón(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 riesgo con: pobre tolerancia a flebotomía, leucocitosis progresiva, trombocitosis extrema, esplenomegalia sintomática o progresiva, persistencia de síntomas.*

****En menores de 60 años considerar el uso de interferón como opción a la hidroxiurea*

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 FR CV no controlados, se recomiendan duplicar la dosis de aspirina a 100 mg cada 12 hs (C2A).
- El resultado del uso de otros antiagregantes como las tienopiridinas (clopidogrel, ticlopidina, prasugrel) no es aconsejado, excepto en alergia o intolerancia a la aspirina; 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) Hidroxiurea (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 hidroxiurea 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 x10⁹/L y leucocitos > 10 x10⁹/L
3. Fracaso para reducir la esplenomegalia masiva* en más de un 50% medido por palpación, o falla para aliviar los síntomas relacionados a la esplenomegalia.
4. Recuento absoluto de neutrófilos < 1,0 x 10⁹/L o recuento de plaquetas <100 x 10⁹/L o hemoglobina > 10 g/L 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) Interferon (C1)

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

Puede utilizarse el interferón- 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.

Dosis subcutánea: (Se debe premedicar una hora antes de la administración SC con paracetamol o ibuprofeno)

- IFN alfa convencional: 3 millones de U 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 millones de UI
2. PEG-INF alfa 2a en jeringa prellenada de 180 mcg de 1 ml
3. PEG-INF alfa 2b en jeringa prellenada de 80 mcg de 1 ml

C. Citorreducción 2da línea:

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

- 1- IFN o hidroxiurea según cual haya sido utilizada en primera línea. (C1)
- 2- Ruxolitinib (C1): Aprobado por ANMAT para PV intolerante o resistente a HU.
Dosis recomendada: 10 mg/12 hs. Se puede ajustar la dosis de acuerdo al hematocrito.
- 3- Anagrelido (C2A): En los casos con trombocitosis. Puede utilizarse combinada con HU o IFN. Dosis inicial: 0.5 mg cada 12 hs por 7 días y luego ir aumentando 0.5 mg por día por semana hasta encontrar la respuesta. Evitar dosis mayores de 4 mg/día.
Efectos colaterales: palpitaciones, cefaleas, edemas por aumento de la permeabilidad vascular, disnea e insuficiencia cardíaca congestiva. También 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 de 100 cápsulas.
- 4- Busulfán: efectiva y con tasa de leucemia de 3.5% que se asume como riesgo intrínseco de la enfermedad. Se ha utilizado en casos de PV resistente a hidroxiurea 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.
- 5- Pipobromán, fosforo radioactivo y clorambucilo pueden utilizarse en pacientes añosos. Están relacionados con aumento de la tasa de transformación leucémica a largo plazo.

D. 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. Interferón
 5. PUVA (*psoralen ultraviolet light A*)

Bibliografía

- Tefferi A, Guglielmini P, Larson DR et al. Long term survival and blast transformation in molecularly annotated ET, PV and MF. *Blood*. 2014; 124 (16): 2507-2513.
- 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.
- 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.
- Vanucchi A. How I treat Polycythemia Vera. *Blood*. 2014 (124), 22.
- Kremyanskaya, Mascarnhas, Hoffman. Why does my patient have erythrocytosis? *Hematol Oncol Clin N Am*. 2012; 26: 267-283.
- Tefferi A, Barbui T. Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia: 2015 update and Diagnosis, risk stratification and management. *Am Journal of Haematology*. 2015 (90): 2.
- 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.
- 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 Trombocitemia Esencial. *Medicina*. 2002; 62:231-236.
- Kiladjian J-J, Chevret S, Dosquet C, Chomienne C, Rain J-D. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: final results of a randomized trial initiated in 1980. *J Clin Oncol*. 2011;29(29):3907.
- Vanucchi A et al. Ruxolitinib versus Standard Therapy for the Treatment of Polycythemia Vera. *N Engl J Med*. 2015; 372:426-435.
- Barbui T, Thiele J, Tefferi A et al. Masked PV. *AJH*. 2014,89(1):52-54.
- Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R et al. Cardiovascular Events and Intensity of Treatment in Polycythemia Vera. *NEJM*. 2013, 368:22-33.
- MacMullin M, Cario H. LNK mutations and Myeloproliferative disorders. *American Journal of Haematology*. 2016; 91.
- Tefferi A, Pardanari A. Myeloproliferative Neoplasms: A Contemporary Review. *JAMA Oncology*. Abril 2015 (1).

3. Trombocitemia esencial

3.1 Definición

- Es una neoplasia mieloproliferativa crónica, que compromete en forma primaria la línea de megacariocitos de MO, caracterizada por una persistente trombocitosis (mayor a 450.000 x mm³) e hiperplasia megacariocítica, en ausencia de eritrocitosis o leucoeritroblastosis.
- Tiene un curso clínico relativamente benigno, con una mayor frecuencia de complicaciones trombóticas (15-25%), siendo las arteriales más frecuentes (60-70%) que las venosas; trastornos hemorrágicos y un aumento del riesgo de transformación a una neoplasia hematológica más severa como la MF-post TE (4-8% a 10 años), y menor frecuencia de evolución a MDS y LMA.
- La mayoría de los casos se diagnostican entre los 50 a 60 años de edad, sin predilección de sexo, con un segundo pico (20%) a los 30 años, con predominio en las mujeres (2:1) y es poco frecuente en niños. Incidencia anual de 0.21-2.27 /100.000 personas.

3.2 Manifestaciones clínicas

- La trombocitosis puede aparecer como un hallazgo en un hemograma de rutina, 50% de los pacientes son asintomáticos y pueden permanecer así por años.
- Síntomas vasomotores por obstrucción de la microcirculación (23-43%)
- Trombosis y/o hemorragia, 11 a 25% al diagnóstico, variable según edad.
- La trombocitosis severa se asocia a hemorragias debido a la disminución de los multímeros grandes del FvW.
- Esplenomegalia moderada en un 10% de los pacientes y hepatomegalia en un 10-15%.
- Síntomas constitucionales: fatiga, prurito, pérdida de peso, sudoración nocturna y cefalea.

3.3 Criterios diagnósticos

Tabla 1: Nuevos criterios diagnósticos OMS 2016

CRITERIOS MAYORES
1) Recuento plaquetario sostenido > 450.000 x mm ³
2) Biopsia de MO: 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 <i>BCR-ABL</i> +, 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 2. 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, celiaquía 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 médula ósea - Diagnóstico histopatológico

La celularidad es normal o moderadamente hipercelular para la edad del paciente.

- Patrón histoarquitectural general conservado.
- Megacariocitos: Ubicación centromedular en nidos laxos o dispersos, de tamaño grande o gigante, Citoplasma abundante, núcleos con hiperlobulaciones. Emperipolesis frecuente, sin ser un hallazgo específico.
- Serie mieloide y eritroide en número normal o levemente incrementado. La serie eritroide puede estar incrementada en los casos de hemorragias previas.
- Las fibras reticulínicas presentan patrón normal o están 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.
- La presencia de hemosiderina suele observarse en un 40-70% de los casos.
- No se observan blastos ni alteraciones displásicas de la serie granulocítica y la hematopoyesis extramedular es rara.

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

El estado mutacional mutuamente exclusivo permite separar tres subgrupos de TE que tienen características biológicas y clínicas diferentes:

	<i>JAK2</i> +	<i>CALR</i> +	TRIPLE NEGATIVO (mutaciones <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> y <i>MPL</i> negativas)
Frecuencia	60%	22%	15%
Hemograma	>Hto > Leucocitosis < Trombocitosis	< Hto < Leucocitosis > Trombocitosis	
Sexo/Edad		- Jóvenes - Hombres	
Trombosis venosa	Más frecuente	Menos frecuente	
Diagnóstico diferencial	PV		-MF temprana -Trombocitosis hereditaria familiar con mutaciones en la línea germinal.
Riesgo de transformación a PV	2-3%	NO ha sido descrito	
Riesgo de transformación a mielofibrosis	Resultado discordante en estudios		
Sobrevida	Sin diferencias		

3.7 Factores de riesgo

Tabla 3 Factores de riesgo de trombosis y hemorragia para decisión de tratamiento

BAJO RIESGO	RIESGO INTERMEDIO	ALTO RIESGO
-< 40 años -Sin antecedentes de trombosis o hemorragia. - Ausencia de FRV - Plaquetas < 1-1.500.000/mm ³	-Edad entre 40 y 60 años -FRV -Sin factores de alto riesgo (sin trombosis o hemorragia previa) -Plaquetas <1-1.500.000/mm ³	-Edad mayor de 60 años, y/o -Historia previa de trombosis y/o Hemorragia relacionada a trombocitosis y/o -Plaquetas > 1.500.000/mm ³

- Los principales factores de riesgo son la edad y la historia previa de trombosis.
 - Otros factores de riesgo: leucocitosis, la leucocitosis progresiva y la mutación *JAK2*.
 - Los pacientes con TE *JAK2*positivos tienen el doble de riesgo de desarrollar trombosis.
 - Una carga alélica mayor del 50% implica un mayor riesgo de evolución a MF.
 - La trombocitosis extrema (plaquetas > a 1.500.000 x mm³) implica alto riesgo de sangrado.
 - Un nuevo score para predecir trombosis en TE es el IPSET-Thrombosis que presenta tres criterios.
 - edad > 60 años (1 punto)
 - historia de trombosis (2 puntos)
 - *JAK2* positivos (2 puntos)
- (Bajo riesgo: < 2 puntos. Riesgo intermedio: 2 puntos. Riesgo alto > 2 puntos)
- El estado mutacional TRIPLE negativo parecería estar asociado a larga sobrevida y escasas complicaciones trombóticas.
 - Las evidencias indican que el menor riesgo trombótico se observa en pacientes con bajo recuento leucocitario, alto recuento plaquetario y ausencia de *JAK2V617F*.

3.8. Tratamiento

3.8.1. Objetivos del tratamiento

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

3.8.2. Tratamiento según estratificación del riesgo (ver Algoritmo)

- Adecuar el tratamiento al riesgo de trombosis y comorbilidades.
- Corregir los FRV.

BAJO RIESGO	RIESGO INTERMEDIO	ALTO RIESGO
AAS 81-100 mg/día (C2A) u Observación* (C2A)	AAS 81-100 mg/día (C1)** Citorreducción: no hay datos claros que indiquen beneficio por lo que su indicación debe ser individualizada. (C2A)	AAS 81-100 mg/d (C1)** y Citorreducción (C1) - >60 años: HU (C1)*** - <60 años: HU o peg-IFN (C2A)***

*en pacientes con intolerancia a AAS, vW adquirido o de muy bajo riesgo (JAK2negativos, sin leucocitosis, sin FRCV)

** En pacientes resistentes a la dosis habitual se puede duplicar la dosis (81/100 mg cada 12 hs), preferible al uso de otros antiagregantes (C2A). El uso de AAS es superior a otros antiagregantes plaquetarios como clopidogrel o ticlopidina (C2A). En caso de falta de respuesta, considerar el uso de drogas citorreductoras. (C2A)

*** En intolerancia o resistencia a la HU o INF estaría indicado anagrelido (C1).

3.8.3. Tratamiento citorreductor (ver Citorreducción en PV)

- Se recomienda mantener las cifras de plaquetas por debajo de 400.000/mm³ y de leucocitos menor a 10.000/mm³ (C2A)
- Valorar terapia citorreductora en casos de:
 - leucocitosis progresiva
 - esplenomegalia progresiva o sintomática
- En intolerancia o resistencia a la HU o INF estaría indicado el uso de anagrelido (C1), que en algunos trabajos se asoció con un aumento del riesgo de trombosis arterial, hemorragia severa y transformación a MF especialmente en los JAK2 positivos, aunque con una disminución de la tasa de TV.

3.9. Pronóstico

- La TE es la NMP de mejor pronóstico a corto y largo plazo, con bajo riesgo de evolución a LA y MF.
- Se ha observado reducción en la expectativa de vida en TE en estudios poblacionales previos. Un modelo pronóstico reciente para la TE indica una expectativa de vida de 13.7 años para alto riesgo, 24.5 años para riesgo intermedio y >25 años para bajo riesgo.

Bibliografía

- Arber Daniel A, Attilio Orazi, Robert Hasserjian. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2391-2405.
- 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, Guglielmelli P, Larson DR. Long-term survival and blast transformation in molecularly essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis. *Blood*. 2014a;124:2507–2513.
- Tefferi, A, and Tiziano Barbui. Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera: Focus on Clinical Practice. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(9):1283-1293.
- Tefferi A, Thiele J, Vannucchi AM, Barbui T. An overview on CALR and CSF3R mutations and a proposal for revision of WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2014b;28(7):1407-1413.
- William Vainchenker, Stefan N. Constantinescu, Isabelle Plo1,2 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. 9. Tefferi A, Wassie EA, Lasho TL et al. Calreticulin mutations and long-term survival in essential thrombocythemia. *Leukemia*. 2014c. doi: 10.1038/leu.2014.148
- Andrikovics H, Krahling T, Balassa K. Distinct clinical characteristics of myeloproliferative neoplasms with calreticulin mutations. *Haematologica*. 2014; 99:1184-90.
- Emanuel RM, Dueck AC, Geyer. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *Journal of Clinical Oncology*. 30, 4098–4103.
- 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.
- Passamonti F, Rumi E, Pietra D. 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):1574-9.
- 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 mielofibrosis primaria (MFP) es una enfermedad clonal de la célula madre progenitora hematopoyética caracterizada por fibrosis progresiva de la médula ósea (MO) y el desarrollo de hematopoyesis extramedular (HEM), 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 (cuadro leucoeritroblástico).
- Biopsia de MO:
 - 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 rearrreglos del *PDGFRA* y *PDGFRB* en casos de eosinofilia acentuada.
- Estudio de mutaciones no conductoras (especialmente *ASXL1*; *EZH2*, *TET2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *SF3B1*) en caso de dificultad diagnóstica y 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 prefibrótico o en fibrosis ya establecida y están basados en la combinación de criterios clínicos, morfológicos, citogenéticos, y moleculares.

A) Criterios diagnósticos OMS 2016 MF en estadio prefibrótico

Criterios mayores (deben cumplirse todos)
1. Proliferación y atipia de megacariocitos, 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. <i>ASXL1</i> , <i>EZH2</i> , <i>TET2</i> , <i>IDH1/IDH2</i> , <i>SRSF2</i> , <i>SF3B1</i> , **Secundaria a infección, enfermedad autoinmune u otra condición inflamatoria, HCL o otra neoplasia linfóide, cáncer, MTS o mielopatías tóxicas crónicas.

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

Criterios mayores (deben cumplirse todos)
1. Presencia de proliferación y atipia de megacariocitos, 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. <i>ASXL1</i> , <i>EZH2</i> , <i>TET2</i> , <i>IDH1/IDH2</i> , <i>SRSF2</i> , <i>SF3B1</i> **Secundaria a infección, enfermedad autoinmune u otra condición inflamatoria, tricoleucemia u otra neoplasia linfóide, cáncer, MTS o mielopatías tóxicas crónicas.

C) Criterios diagnósticos de mielofibrosis post PV o TE (MFPPV o MFPTE) (IWG-MRT 2008)**Requeridos**

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

Adicionales (al menos 2)

- Anemia (disminución del valor Hb \geq 2 g/dl) o en PV sostenida ausencia de requerimiento de flebotomía en ausencia de tratamiento citorreductor
- Leucoeritroblastosis
- Esplenomegalia en aumento \geq 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 médula ósea: Diagnóstico anatómo-patológico**MFP estadio prefibrótico**

- 30% a 50% son diagnosticados en esta fase.
- Hiper celularidad con proliferación neutrofílica.
- Frecuente disminución de la eritropoyesis con desviación a izquierda.
- Proliferación megacariocítica con atipias:
 - 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, megacariocitos de tamaño aumentado, con citoplasma abundante y lobulaciones nucleares profundas. Distribuidos en forma dispersa y en nidos laxos.

MFP estadio fibrótico

- 60% a 70% son diagnosticados en este estadio.
- Hiper, normo o hipocelular.
- Proliferación megacariocítica predominante, prominente con atipias:
Nidos densos y compactos, anomalías de lobulación nuclear en “nube o globo”, hiper cromasía, aumento de la relación núcleo citoplasmática, núcleos desnudos.
Islas de hemopoyesis separadas por tejido conectivo o adiposo.
- Neoformación ósea. Osteoesclerosis.
- Fibrosis reticulínica (grado 2 y 3) y colágena.
- Dilatación sinusoidal con hemopoyesis 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 de 20% o más blastos significa transformación a leucemia aguda.
- Megacariocitos más atípicos con variaciones de tamaño, hipolobulados, hiper cromáticos. Nidos densos.

Tabla 1. Gradación de la MF (adaptada de un consenso de expertos europeos)

Grado	Descripción
MF-0	Dispersas líneas de retículo sin intersecciones ni entrecruzamientos. Corresponde a médula ósea normal.
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 extensas entrecruzamientos, ocasionalmente con focos de haces gruesos, de colágenos y/o asociados a osteoesclerosis focal.
MF-3	Incremento difuso y denso de las fibras de reticulina con abundantes entrecruzamientos con gruesas bandas de colágeno, asociados frecuentemente con osteoesclerosis significativa.

Tabla 2. Gradación 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 médula ósea 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 3. Gradación 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

- De las NMP, la MFP es la de peor pronóstico, con una expectativa de vida estimada entre 5-7 años, que excede los 10 años en pacientes jóvenes con factores pronósticos favorables.
- Es importante la identificación del pronóstico de cada paciente para orientar en la toma de decisiones terapéuticas
- El *International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT)* estableció un sistema pronóstico conocido como IPSS-MF que incluye 5 variables al diagnóstico predictoras de distintos riesgos de sobrevida. El IPSS fue diseñado para ser aplicado al diagnóstico. El DIPSS y DIPSS plus son escalas pronósticas que permiten predecir sobrevida en cualquier momento de la evolución de la enfermedad.
- Las 3 escalas pronósticas fueron diseñadas para pacientes con MFP, aunque en la práctica se las utiliza indistintamente en MFP y MF secundaria.
- Los pacientes con monosomía en cariotipo, inv 3, i(17q) o dos de: blastos circulantes >9%, leucocitos $\geq 40 \times 10^9/L$ u otro cariotipo desfavorable tienen más de 80% de mortalidad a 2 años por lo que se consideran pacientes de muy alto riesgo y podrían beneficiarse de la consideración de trasplante alogénico temprano.
- Han sido publicadas otras escalas pronósticas de sobrevida para seleccionar pacientes para trasplante:
 - MYSEC (2017) específicamente diseñada para MF secundaria.
 - MIPSS70 (*Mutational and karyotype enhanced International Prognostic Scoring System*) sólo aplicable a pacientes menores de 70 años.
 - GIPSS (*genetically-inspired prognostic scoring system*) basada absolutamente en variables genéticas (cariotipo, ausencia de CALR tipo 1 y presencia de mutaciones en ASXL1, SRSF2, o U2AF1Q157).

4.3.1 Escalas de valoración pronósticas en MF

Para el cálculo del score se debe sumar los puntos de los criterios presentes según la siguiente tabla:

Tabla 4. Índices pronósticos en mielofibrosis

VARIABLE	IPSS	DIPSS	DIPSS Plus	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/ μ l.	1	1	1	-	2	-
Blastos en sangre periférica >1%.	1	1	1	2 (>2%)	1	-
Recuento plaquetario < 100x10 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 U2AF1Q157						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

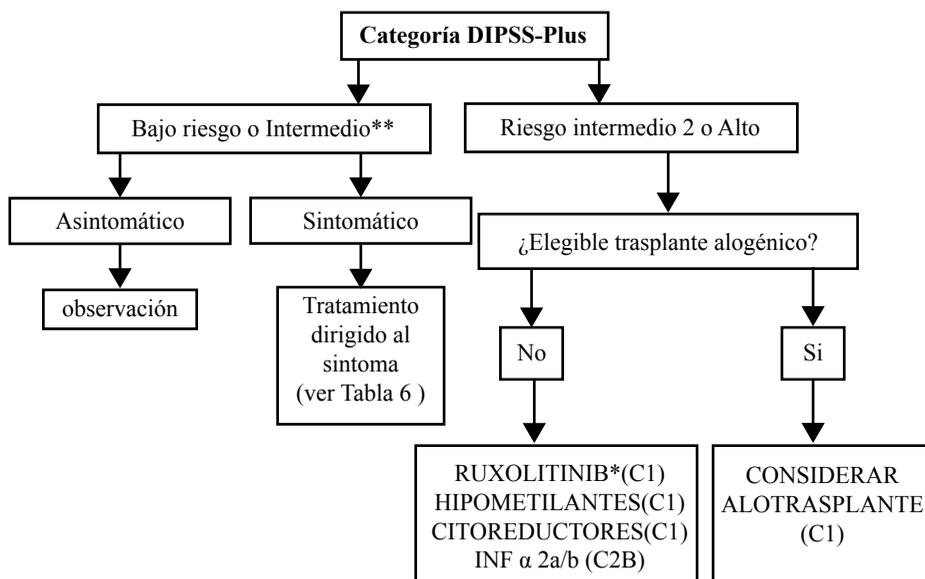
Tabla 5. Definición de riesgo según índice pronóstico

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: supervivencia; Md: mediana; Inter: intermedio; NA no alcanzado

4.4 Tratamiento

- Ningún tratamiento modifica la historia natural de la enfermedad y 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 mielofibrosis

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 6. Tratamiento dirigido al síntoma en mielofibrosis

SÍNTOMA	TRATAMIENTO	DOSIS	% RESPUESTA	COMENTARIO
Anemia	Eritropoyetina (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 sem 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%
	Esplenomegalia	Ruxolitinib (C1) Peg-INF α 2 ^a o 2b (C2A)	VER MÁS ADELANTE	
Hidroxiurea (C1)			40% (respuesta transitoria)	
Hipometilantes (C2A) (azacitidina, o decitabina)				
Radioterapia (C3)				5-10% mortalidad
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		

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)

- Ruxolitinib (R) es un inhibidor potente y selectivo de las quinasas asociadas a Janus (JAK) JAK1 y JAK2. Inhibe la transducción de señales de la vía JAK-STAT y la proliferación celular.
- No tiene acción anti-tumoral y no ha sido demostrado que revierta la fibrosis o induzca remi-**

sión molecular o citogenética

- No hay diferencia en la tasa de respuesta en pacientes JAK2V617F positivos o negativos por lo que su indicación es independiente del estado mutacional.
- En pacientes con MF primaria, post-PV MF y post-ET MF demostró eficacia en
 1. Reducción de la esplenomegalia. (COMFORT I).
 2. Mejoría de los síntomas constitucionales y de la calidad de vida (COMFORT II).
 3. Disminución de los niveles de citoquinas inflamatorias.
 4. **Tiene una alta tasa de discontinuación (55%) y un ligero beneficio en la sobrevida** que parece obedecer a efectos múltiples del tratamiento (reducción del volumen del bazo, mejoría de los síntomas constitucionales, mejoría en el estado nutricional).
 5. Reducción en la tasa de trombosis venosa (RESPONSE).

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.
- Inicio en Int-1 se asocia con buena respuesta y tolerancia (EHA2015, ROBUST, JUMP).

Dosis:

La dosis inicial se determina según los recuentos basales de plaquetas:

Tabla 8. Dosis según recuento de plaquetas

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

**Trombocitopenia basal entre $50 \times 10^9 / L$ y $99 \times 10^9 / L$*

- 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 de inicio
- La anemia puede ser pronunciada en los primeros 2 a 3 meses de tratamiento, se trata con transfusiones, pero luego tiende a estabilizarse. Incidencia hasta 96%.
- La trombocitopenia es indicación de ajuste de dosis.
- Sangrado mayor 2% (COMFORT II) asociado a plaquetopenia, hipertensión portal, disfunción hepática y anticoagulación.

Tabla 9. 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/1 2hs	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	Interrumpir la administración de la dosis				

Tabla 10. Reducción de dosis en pacientes que iniciaron tratamiento con 5 mg c/12 hs

< 50 x10 ⁹ /L y > 25 x10 ⁹ /L	Reducir dosis a 5 mg c/ 24 hs
≤ 25 x10 ⁹ /L	Suspender tratamiento. Reiniciar con plaquetas ≥ 50 x10 ⁹ /L

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, cáncer de piel no melanoma, LNH de alto grado.

Duración del tratamiento: no está definida, se recomienda continuar mientras dure la respuesta en el control de síntomas.

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, (ver tabla 5)
- **Ajustes de dosis por situaciones clínicas:**
- Insuficiencia renal leve o moderada: No requiere ajuste de dosis. Con depuración de creatinina <30 ml/min ajustar dosis de acuerdo a tabla 5.
- Insuficiencia Hepática: Reducir dosis (ver tabla 11).

Tabla 11. Consideraciones específicas para el ajuste de dosis según la situación clínica

PARÁMETROS CLÍNICOS	RECuento de PLAQUETAS	DOSIS INICIAL
Deterioro renal Moderado/severo ^a Moderado/severo ^a EREF en diálisis EREF en diálisis EREF sin requerimiento de diálisis	100 x 10 ⁹ /L - 150 x 10 ⁹ /L <100 x 10 ⁹ /L 100 x 10 ⁹ /L - 200 x 10 ⁹ /L >200 x 10 ⁹ /L	10 mg 2 veces x día Evitar el uso 15 mg dosis única ^b 20 mg dosis única ^b Evitar el uso
Deterioro hepático	100 x 10 ⁹ /L - 150 x 10 ⁹ /L <100 x 10 ⁹ /L	10 mg 2 veces x día Evitar
Coadministración de inhibidores potentes del CYP3A4^c	≥ 100 x 10 ⁹ /L < 100 x 10 ⁹ /L	10 mg 2 veces x día Evitar

^aModerado: Dep. Cr de 30-59 mL/min. Severa: Dep. Cr de 15-29 mL/min.

^bDosis: el día de la diálisis, una única dosis luego de la sesión de diálisis.

^cInclusive pero no limitado a boceprevir, claritromicina, conivaptan, jugo de uva, indinavir, itraconazol, etoconazol, lopinavir, ritonavir, mibefradil, nefazodona, nelfinavir, posaconzol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazol.

Abreviaturas: EREF: enfermedad renal estadio final

Suspensión del tratamiento

- Los síntomas relacionados con la enfermedad suelen reaparecer en el lapso de 1 semana de suspendido el R. La reducción progresiva de la dosis evitaría el efecto rebote dado por el aumento de citoquinas circulantes luego de la suspensión de 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)

De acuerdo a la evolución y respuesta: CORTICOIDES, INF, HU, DANAZOL, EPO, HIPOMETILANTES (fase blástica) e IMID'S.

Peg-interferón alfa 2 a o 2b (C2B)

- Mejoría de la proliferación (leucocitosis y trombocitosis) y retraso del crecimiento esplénico en estadios tempranos y en pre-MF. El mayor beneficio se obtuvo en pacientes con bazo < 6 cm debajo del reborde costal, ausencia de marcada leucopenia o trombocitopenia, fibrosis MO grado 1-2 y carga alélica $\geq 70\%$.
- Ropog-INF de utilidad en PV, en estado de evaluación en MF. No está disponible actualmente en nuestro país.

Transfusiones (C1)

- Los pacientes dependientes de transfusiones tienen una sobrevida disminuida, influida por la cantidad de unidades de glóbulos rojos recibidas, pero no se ha demostrado que el aumento de ferritina este asociado a disminución de la SV.
- No hay ningún estudio prospectivo que demuestre los beneficios de la quelación de hierro en esta población (G2B).

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 puede ser eficaz (C1).

Trasplante en mielofibrosis: ver capítulo de trasplante de células madres hematopoyéticas)

Bibliografía

- Arber D, Orazi A, Hasserjian R y col. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127: 2391-4405.
- Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A. Primary Myelofibrosis in WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017: p 44-50.
- Passamonti F, Cervantes F, Vanucchi A. 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.
- Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2003; 101:2534-2541.
- Tefferi A, Lasho TL, Mesa RA. Lenalidomide therapy in del(5)(q31)-associated myelofibrosis: Cytogenetic and JAK2V617F molecular remissions. *Leukemia*. 2007; 21:1827-1828.
- Verstovsek S, Mesa R, Gotlib J y col. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *NEJM* 2012; 366:700-807.
- Harrison C, Kiladjan JJ, Al-Ali H. JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. *NEJM*. 2012; 366: 787-798.
- 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, Kiladjan 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*. 2018 Jun;13(3):164-172.
- Steensma DP, Hook CC, Stafford SL, Tefferi A. Low-dose, single-fraction, whole-lung radiotherapy for pulmonary hypertension associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol*. 2002; 118(3):813-816.
- 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.
- Silver RT et al. The effect of initial molecular profile on response to recombinant interferon-alfa (rINF α) treatment in early myelofibrosis. *Cancer*. 2017;123:2680-2687.
- Ianotto JC et al. IFN α -2a in myelofibrosis: a study by the FIM and GEM French cooperative groups. *BJH*. 2013;162:783-791.

5. Síndromes hipereosinofílicos

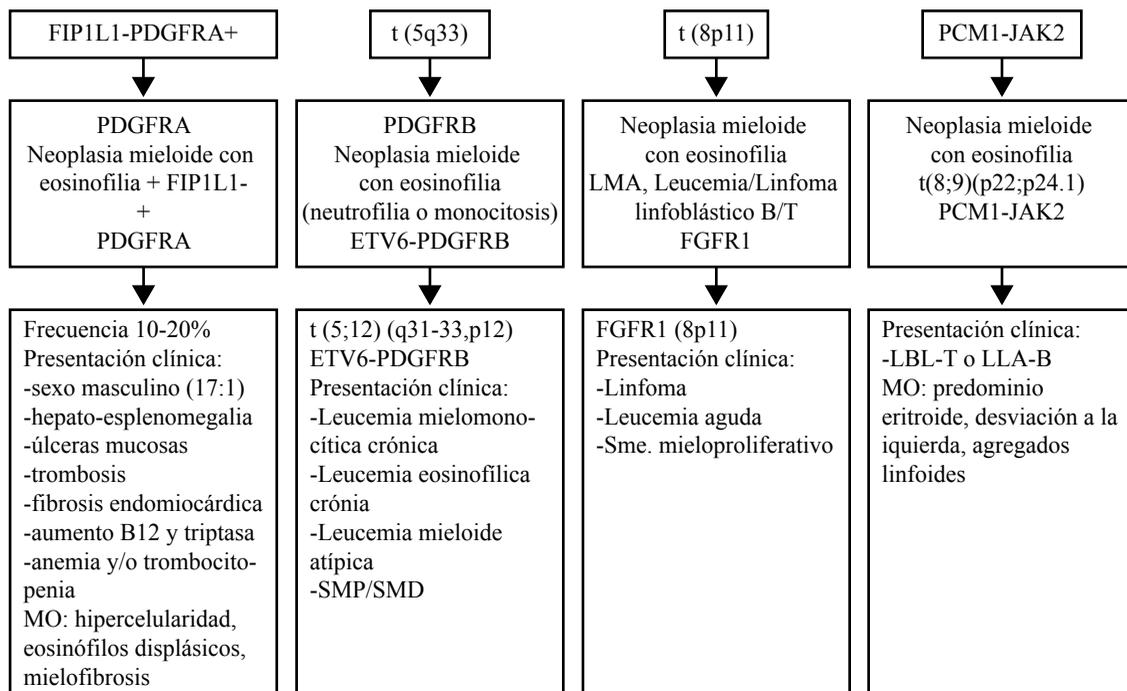
5.1 Definición

- 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 anomalías de *PDGFR α* , *PDGFR β* , *FGFR1* y *PCM1-JAK2*



- Leucemia eosinofílica crónica, NOS (no especificada): anomalía genética o citogenética clonal o blastos $\geq 2\%$ en sangre periférica o $> 5\%$ en la MO, y $< 20\%$.

Existen otras enfermedades hematológicas reconocidas por la OMS que presentan eosinofilia

- Hipereosinofilia variante linfocítica: rearrreglo 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 aguda.
- Leucemias mieloides agudas (inv(16), t(16;16), Fab M4Eo).
- Síndromes mielodisplásicos.

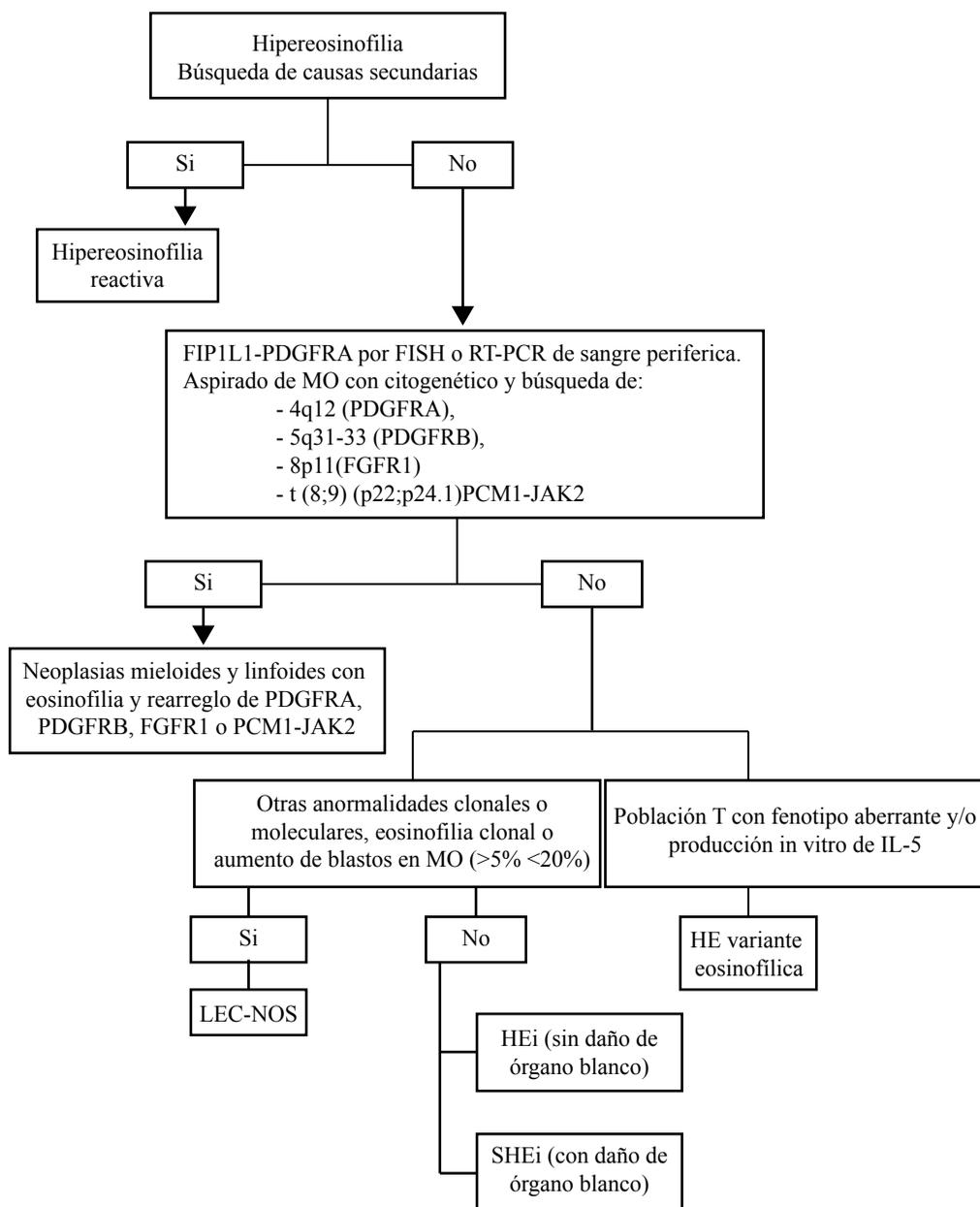
- Leucemia mielomonocítica crónica.

5.3. Estudios diagnósticos de entidades específicas

- Anatomía patológica de médula ósea.
- 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 translocación que comprometa cromosoma 5 (q31-33):
- RT-PCR para ETV6-PDGFRB
- Mutación KIT *D816V* (MO o sangre periférica)

Otros estudios a solicitar: vitamina B12, triptasa, IgE, troponina T. Ecocardiograma doppler, TAC.

5.4 Algoritmo diagnóstico



5.5 Tratamiento

- Dirigido a limitar el daño de órgano blanco y controlar la eosinofilia.
- La eosinofilia con insuficiencia cardíaca, respiratoria, daño neurológico o complicaciones tromboembólicas requiere tratamiento inmediato con metilprednisolona 1 mg/kg/día EV o prednisona 1 mg/kg/día VO.
- 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 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. 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.

En pacientes con rearreglo *fp111/pdgfra*:

- Primera línea: imatinib 100-400 mg/día (G2A). Recomendado incluso en pacientes asintomáticos.
- Asociar corticoides cuando hay evidencia de miocarditis (electro o ecocardiográficamente, o ascenso de troponina sérica) por 7 a 10 día. (G2A). 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 (G3).
- Resistencia al imatinib o efectos adversos que requieran cambio de droga: otro inhibidor de tirosina quinasa (nilotinib) puede ser efectivo (G3). El trasplante alogénico de MO ha sido usado satisfactoriamente en los pacientes refractarios (G3).

En pacientes con rearreglo *pdgfrβ*:

- Primera línea: imatinib 200 - 800 mg/día (400 mg/día) (G2A),
- Resistencia al imatinib o efectos adversos que requieran cambio de droga: otro inhibidor de tirosina quinasa (nilotinib) puede ser efectivo (G3).

En pacientes con rearreglo *fgfr1*:

- No presentan respuesta a imatinib. Si presentan 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 trasplante alogénico (G3).
- Ponatinib presenta actividad contra FGFR1 asociado a quimioterapia, como puente al trasplante.

En pacientes con **PCM1-JAK2**:

- Mal pronóstico. Ruxolitinib 25-10 mg/día. Tiene indicación de trasplante.

Leucemia eosinofílica crónica-nos:

- Primera línea: HU o INF α (G2A).
- El TACPH 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 (G3).

Hipereosinofilia variante linfocítica:

- Primera línea: prednisona entre 30 y 60 mg/día (G2A). Puede utilizarse INF- α para ahorrar dosis de corticoides.
- Otros agentes: alemtuzumab y ciclosporina (G3). Pacientes refractarios: opción de quimioterapia y trasplante alogénico (G3).

Síndrome hipereosinofílico:

- Primera línea: prednisona 1 mg/kg/día. (G2A). 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: hidroxiurea 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 millón de U/día subcutáneo tres veces por semana con aumento gradual a 3-4 millones trisemanales (G2A).
- En pacientes refractarios a otras líneas de tratamiento: imatinib 400 mg/día. (G3)
- Se ha observado respuesta hematológica a vincristina, ciclofosfamida, etopósido, ciclosporina A. (G3)
- Mepolizumab: se encuentra aprobado para uso compasivo en pacientes que fallaron a otras terapias, en una dosis de 750 mg cada 4 semanas. (G3)
- Alemtuzumab: 5-30 mg una a tres veces por semana. El mantenimiento prolongado con alemtuzumab retrasa el tiempo a la recaída. (G3)

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.

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, médula ósea, 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 supervivencia 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 supervivencia 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. (cuadro 1).

Cuadro 1. 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 0/1, no hallazgos C)
b- Mastocitosis sistémica <i>smoldering</i> (MSS) (hallazgos B: 2/3, no hallazgos C)
c- Mastocitosis sistémica con una neoplasia hematológica asociada (MS-NHA)
d- Mastocitosis sistémica agresiva (MSA) (al menos 1 hallazgo C)
e- Leucemia de mastocitos (LCM) (>20% mastocitos en el medulograma)
3- Sarcoma de mastocitos

6.2 Criterios diagnósticos

Cuadro 2. 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 médula ósea, sangre periférica u otro órgano extracutáneo
- Expresión CD2 y/o CD25 en mastocitos en médula ósea, sangre periférica u otro órgano extracutáneo
- Triptasa sérica >20 ng/ml (no en MS-ANH)
Se deben cumplir 1 criterio mayor + 1 menor o 3 criterios menores para realizar el diagnóstico

6.3 Estudios diagnósticos específicos

- Biopsia de médula ósea (IHQ: triptasa/CD117/CD2/CD25)
- Inmunofenotipo de mastocitos de MO (CD25 y/o CD2) (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, sangre periférica o lesión extracutánea)(EDTA, PCR y secuenciación)
- FIP1L1-PDGFRα(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.

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: en el adulto la forma más frecuente es la urticaria pigmentosa o forma maculopapular. En los adultos, por lo general se acompañan de infiltración de médula ósea por lo que es fundamental su estudio para descartar compromiso sistémico. En los niños, las lesiones por lo general desaparecen en la adolescencia y no tienen compromiso sistémico.
- síntomas derivados de la liberación de mediadores de mastocitos: hipotensión, síncope, prurito, rubor facial, sudoración, náuseas, vómitos, síndrome acido-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. La presencia de hallazgos C discriminan entre MSS y MSA. Indican daño de órgano por infiltración por mastocitos y por lo tanto la necesidad de citorreducción.

Cuadro 3: 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 médula ósea con ≥ 1 citopenia (neutrófilos <1000/mm ³ , Hb <10 g/dl, plaq <100.000/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:

SINTOMAS	Tratamiento	Tipo de droga	Droga específica
Prurito	1 línea	Antagonistas H1	Ceftirizina 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; <i>tapering</i> según rta**
Hipotensión recurrente	1ra. línea	Epinefrina	
	2da línea	Antagonistas H1 y H2	*
	3ra línea	Corticoides	**
	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

Destinado a pacientes con hallazgos C, es decir formas avanzadas de MS con síntomas por infiltración de órgano

1) 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%

respuesta mayor 45%, (como se define ?)

57% reducción de infiltrado mastocitario mayor o igual a 50%,

77% logran reducción del volumen esplénico >10%,

27% alcanzan >35% de reducción, y 60% tuvieron descenso de triptasa sérica > a 50%. Efectos adversos: náuseas, vómitos, diarrea, fatiga, neutropenia, anemia y trombocitopenia.

Dosis: 100 mg/12 hs.

- Imatinib: aprobado para pacientes con mutación KIT negativa o estatus mutacional no conocido. Dosis 400 mg/d.

2) Interferon alfa: 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 subcutáneos 3 veces por semana, seguido de un aumento gradual de 3-5 MU 3 a 5 veces por semana. La administración simultánea de prednisona puede mejorar su eficacia y tolerabilidad, 20 a 60 mg/día con descenso lento.

Existen series retrospectivas de casos con uso de PEG-IFN.

3) Cladribine: se recomienda para formas agresivas con necesidad de citorreducción rápida. Según estudio retrospectivo que incluyó 32 pacientes con formas avanzadas se logró 37.5% de respuesta mayor y 12.5%

de respuesta parcial, sin observarse respuestas completas. Pocos pacientes tuvieron evaluación de MO y el descenso de triptasa sólo se evidenció en pacientes con formas indolentes.

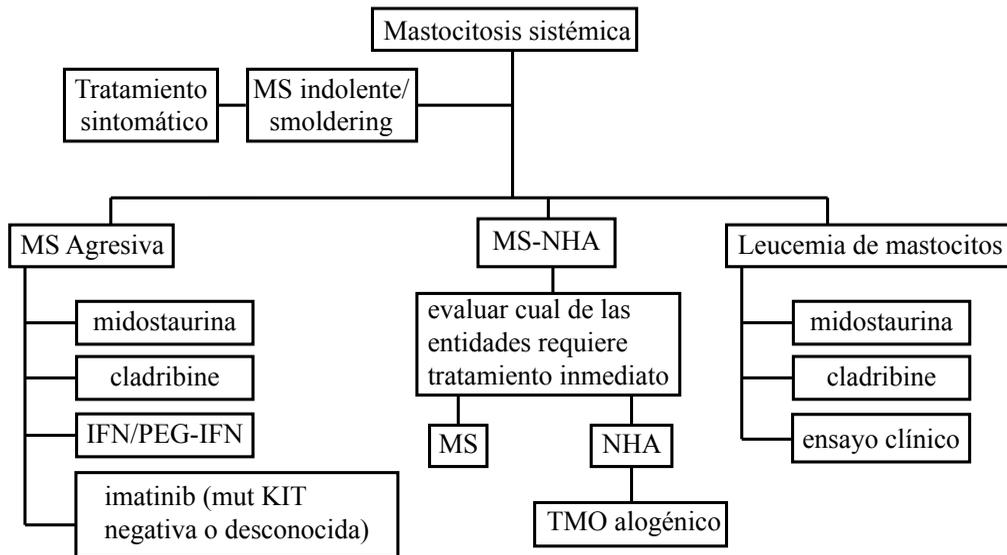
Dosis: 0.14 mg/kg/día endovenoso en 2 hs o subcutáneo durante 5 días cada 4-6 semanas por 3-4 ciclos.

5-Trasplante alogénico: Se recomienda para los 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 Alo TCPH. Considerarlo 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.
- Celalletín Ustun. *Biology of Blood and Marrow Transplantation. Consensus opinion on Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in advanced Systemic Mastocytosis.* 2016, 22: 1348-1356.

Manejo de situaciones especiales

- 1- Sangrado
- 2- Trombosis venosa
- 3- Trombosis arterial
- 4- Cirugía
- 5- Embarazo

1- Sangrado

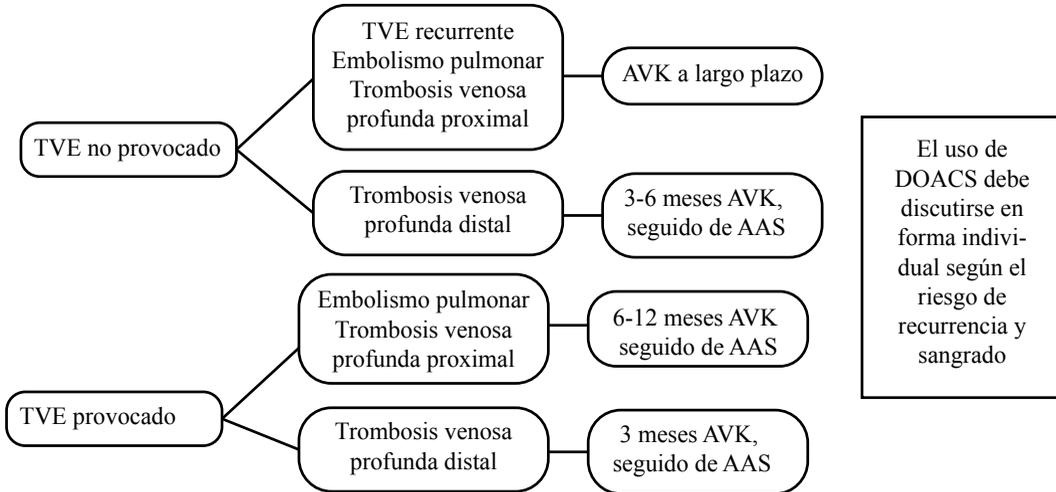
Tabla 1. Complicaciones hemorrágicas y opciones de tratamiento en pacientes con NMP Ph-negativas.

CAUSA DE SANGRADO	OPCIONES DE TRATAMIENTO
vW adquirido (CoFR <30%) Trombocitosis	Optimización de la terapia citorreductora
	Ácido tranexámico
	Desmopresina
	Reemplazo vW, rFVIIa (<i>off-label</i>)
Disfunción plaquetaria	Suspender antiagregantes si se justifica
	Optimización/iniciación de citorreducción
	Desmopresina
	Ácido tranexámico
	Transfusión de plaquetas en hemorragia severa
Trombocitopenia (Tratamiento citorreductor, hiperesplenismo, enfermedad progresiva)	Optimización de la terapia citorreductora
	Transfusión de plaquetas
Alteraciones secundarias de la hemostasia (Tratamiento anticoagulante)	Revisión crítica de indicación de anticoagulación/ suspensión/ Ajuste de dosis
Coagulopatías adquiridas: Disfunción hepática Hemofilia adquirida	Tratamiento condición de base (antibióticos, cirugía, etc.) Transfusión de PFC, fibrinógeno, FXIII-Concentrado de complejo de protrombina, vitamina K, transfusión de plaquetas rFVIIa/FEIBA, inmunoadsorción, plasmaféresis, inmunosupresión
Alteraciones vasculares: Várices esofágicas/fúndicas Glucocorticoides	Terapia endoscópica, balón TIPPS, RUXO (para esplenomegalia) Ajustar o suspender dosis

2-Trombosis venosa

Tratamiento antitrombótico y profilaxis secundaria en NMP.

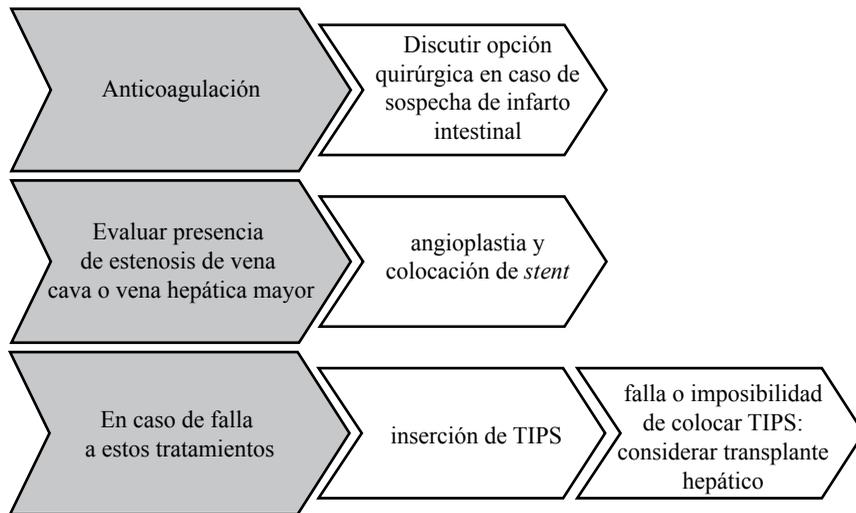
Tabla 2



La citorreducción es recomendada en pacientes con trombosis no provocada y debe ser evaluada individualmente en pacientes con trombosis provocada.

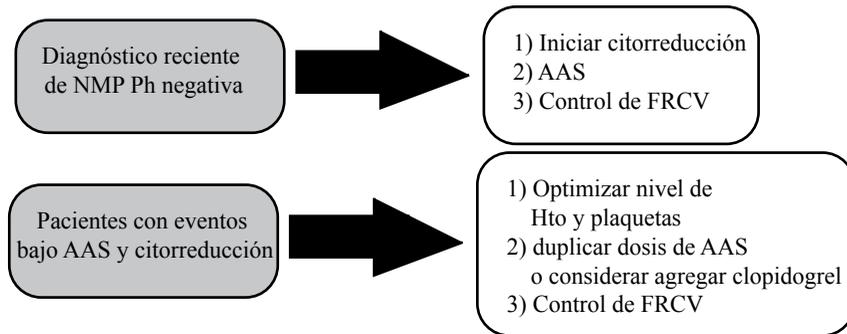
Se recomienda mantener antiagregación con AAS junto con el tratamiento anticoagulante. (C2A)

3- Trombosis venas porta, mesentéricas y suprahepáticas



4- Trombosis arterial

El manejo general no difiere de pacientes sin NMPCC.



5- Manejo en cirugía

Preoperatorio	Postoperatorio
<ul style="list-style-type: none"> Suspender AAS 7 días antes. Optimizar Hto (<45%) y plaquetas (<400000/mm³) mediante flebotomías o citorreducción. Pacientes con TE/PV de bajo riesgo: indicar transitoriamente citorreducción (previo a la cirugía y durante el postoperatorio) 	<ul style="list-style-type: none"> Profilaxis antitrombótica con enoxaparina 40 mg/d o HNF en todos los pacientes. (C1) Se sugiere profilaxis antitrombótica extendida durante al menos 10 días(C2A). Reiniciar AAS 24 hs luego de suspendida la profilaxis con enoxaparina o HBPM

6- Embarazo

- La TE es la neoplasia mieloproliferativa con mayor incidencia en la edad fértil de la mujer, siendo menos frecuentes los casos de embarazo en pacientes con PV y escasos en MFP.
- Existe un mayor riesgo de trombosis, hemorragia y de complicaciones obstétricas que en la población general, con sobrevida fetal del 50-70%
- Todas las pacientes deben ser seguidas por un equipo multidisciplinario en conjunto con un hematólogo y un obstetra experimentado en pacientes de alto riesgo. De ser posible, el embarazo debe ser planificado para poder elegir la mejor estrategia de tratamiento durante el mismo.

Preconcepción:

- Se debe suspender hidroxiurea y anagrelido antes de los 3 meses de la concepción
- Evaluar riesgo de la paciente (ver cuadro 1)

Cuadro 1. Embarazo de alto riesgo en NMP

1) Trombosis arterial o venosa previa de la madre (embarazada o no)
2) Hemorragia previa atribuible a la NMP (embarazada o no)
3) Recuento de plaquetas > 1.000.000/mm ³
4) Embarazo previo complicado que puede haber sido causado por la NMP: <ul style="list-style-type: none"> a) Aborto recurrente en el 1er trimestre b) Pérdida fetal 2do y 3er trimestre c) Retardo del crecimiento intrauterino y parto prematuro d) Bajo peso al nacer por debajo del percentil 5 para la edad gestacional. e) Hemorragia postparto con requerimiento transfusional. f) Preeclampsia severa (parto prematuro antes de la semana 34) g) Abruption placentae

Durante el embarazo:

- AAS: el uso y la seguridad de AAS en esta población está bien establecido por lo que deben recibirlo todas las pacientes. (C1)

- Citorreducción: la indicación es controvertida porque no hay relación entre el número de plaquetas y la evolución del embarazo. Estaría indicada en pacientes con embarazo de alto riesgo (ver cuadro). Si bien el uso de INF alfa y de peg-INF no está aprobado para embarazo y son consideradas drogas categoría C (deberían ser usados sólo si el beneficio justifica los riesgos del feto), han demostrado en estudios retrospectivos y series de casos disminución del recuento plaquetario con reducción de complicaciones obstétricas y alta tasa de nacidos vivos. Evitar en el primer trimestre (C2A).
- Profilaxis antitrombótica: iniciar enoxaparina 40 mg/d en pacientes de alto riesgo durante el embarazo. (C2A)
- Se sugiere realizar seguimiento con eco doppler de arterias uterinas a partir de la semana 20 de embarazo. En caso de aumento de resistencia iniciar citorreducción y HBPM.

Preparación para el parto

- Se recomienda suspender la aspirina 7 días antes de la fecha programada y reemplazarla por HBPM o heparina no fraccionado que será suspendida 24 hs antes del parto o cesárea y/o de procedimientos de anestesia peridural (C2A.).

Puerperio

- Profilaxis antitrombótica: Todas las pacientes (alto y bajo riesgo) deben iniciar enoxaparina 40 mg/d 12 hs luego del parto, y continuar durante 6 semanas (C2A). El uso de aspirina en el post-parto se recomienda especialmente en las pacientes JAK2 positivas (C2A). Además se debe mantener el Hto dentro del rango normal y evitar el aumento de las plaquetas. No hay datos sobre el uso de interferón durante la lactancia.

Bibliografía

- Rumi E, Bertozzi I, Casetti IC. Impact of mutational status on pregnancy outcome in patients with essential thrombocytemia. *Haematologica*. 2015.
- Gangat N, Wolanskyj AP, Tefferi A. Predictors of pregnancy outcome in essential thrombocythemia: a single institution study of 63 pregnancies. *Eur J Haematol*. 2009;82(5):350-353.
- Norgard B, Puho E, Czeizel AE. Aspirin use during early pregnancy and the risk of congenital abnormalities: a population-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(3):922-923.
- Beauverd Yan, Deepti Radia, Catherine Cargo. Pegylated interferon alpha-2a for essential thrombocythaemia during pregnancy, outcome and safety: a case series. *Haematologica*. 2016.
- Appelmann I, Kreher S, Parmentier S. Diagnosis, prevention, and management of bleeding episodes in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms: recommendations by the Hemostasis Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO) and the Society of Thrombosis and Hemostasis Research (GTH). *Ann Hematol*. 2016 Apr; 95(5):707-18.
- De Stefano V, Finazzi G, Barbui T. Antithrombotic therapy for venous thromboembolism in myeloproliferative neoplasms. *Blood Cancer J*. 2018 Jun 26;8(7):65.
- Greenfield G, McMullin MF. A spotlight on the management of complications associated with myeloproliferative neoplasms: a clinician's perspective. *Expert Rev Hematol*. 2018 Jan;11(1):25-35.