

**GUÍA DIAGNÓSTICA TERAPÉUTICA
2010**

**Sociedad Argentina
de
Hematología**



Datos referenciales**Patología hematológica**

**Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas BCR-ABL NEGATIVOS
(NMPC-CLAS BCR-ABL (-))**

Integrantes del equipo

Dr. Miguel Castro Ríos.
Dra. Paula Heller.
Dra. Laura Kornblihtt.
Dra. Irene Larripa.
Dra. Rosana Marta.
Dr. Carlos Martín.
Dra. Felisa Molinas.
Dra. Marina Narbaitz.
Dr. Julio C. Sánchez Ávalos.
Dra. Ana Varela.
Dra. Patricia Vasallú.
Dra. Anahí Vijnovich Barón.

Introducción

Consideraciones generales

- En 1951 William Dameshek, usando por primera vez el término de síndrome mieloproliferativos (SMP), incluyó en este grupo a la policitemia rubra vera (PV), la trombocitemia esencial (TE), la mielofibrosis primaria (MFP), la leucemia mieloide crónica (LMC), y la eritroleucemia (Di Guglielmo).
- En el 2008, los SMP fueron clasificadas por la WHO dentro de las neoplasias proliferativas mieloides⁽¹⁾.
- El descubrimiento de la alteración citogenética causal de la leucemia mieloide crónica (LMC), la traslocación BCR-ABL, llevó a una revisión de esta clasificación separando a la LMC del grupo.

Objetivos de esta guía

Objetivo Nº	
1	Establecer pautas diagnósticas.
2	Tener el conocimiento actual de la fisiopatogenia.
3	Dar a conocer las diferentes formas de tratamiento.
4	Informar los criterios de elección del tratamiento.
5	Difundir qué formas de tratamiento pueden tener futuro.
6	Conocer la historia natural de la enfermedad, la evolución y complicaciones del tratamiento.

Definiciones Generales

Definición y clasificación

- Las Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Clásicas BCR-ABL negativas -NMPC CLAS BCR-ABL (-) (desde ahora NMPC) son un grupo heterogéneo de enfermedades clonales caracterizadas por aumento de la proliferación de las líneas eritroides, mieloides y megacariocíticas que comprenden a la PV, la TE y la MFP.
- La PV y TE son desórdenes relativamente indolentes que resultan en una modesta reducción de la sobrevida (usualmente luego de la primera década desde el momento del diagnóstico); en cambio, la MFP tiene un curso más severo, con una media de sobrevida de 5 años , aunque algunos pacientes sobreviven más de 10 años.
- Las NMPC son clasificadas por criterios clínicos, histológicos y moleculares dentro de las neoplasias mieloides, siendo actualmente la clasificación más utilizada y aceptada la de la World Health Organization (WHO) con sus modificaciones recientes ^(1,2,3) (ver **Tabla 1**).
- Este cambio en la clasificación de las NMPC C BCR-ABL (-), se basó tanto en el hallazgo reciente de anomalías moleculares recurrentes en el gen JAK2 (uno de los miembros de las tirosinkinasa Janus (asociado a los receptores transmembrana de citoquinas), como la mutación JAK2V617F en el exón 14 o delección, inserción o mutación en el exón 12 que reclasifica a las NMPC en JAK2 positivas y negativas^(3,4).
- Son tan importantes la confirmación molecular y las características de la anatomía patológica en médula ósea (MO) para el estudio y clasificación de estas neoplasias, que actualmente la realización del estudio citogenético y molecular (mutaciones del JAK2) y el estudio anatomopatológico de la MO son esenciales para el correcto diagnóstico y para el monitoreo de la progresión en el tiempo.
- Teniendo en cuenta que la mutación del JAK2 es mucho más prevalente que las alteraciones citogenéticas, el análisis de esta mutación es actualmente el *gold standard* para demostrar clonalidad y es uno de los criterios principales de diagnóstico. La incidencia de la mutación del JAK2 V617F en NMP depende de la sensibilidad del método de estudio, siendo la técnica de “secuencia de alelos específicos” por RT-PCR, la más sensible. Con esta técnica la incidencia encontrada fue 93-97% en PV, 50-57% en ET y 50% en MFP.

➤ En un reciente estudio epidemiológico de Suecia se encontró que el riesgo de desarrollo de NMP en parientes de primer grado con NMP es 7 veces mayor que en la población general. Esta predisposición genética a las NPM se da particularmente pero no exclusivamente entre los pacientes portadores de la mutación JAK2 , ha sido atribuida a un haplotipo específico , llamado 46/1 o GGCC que está localizado en el cromosoma 9 e incluye al propio gen JAK2 ^(31,32,33).

Tabla 1 - Clasificación de las neoplasias mieloides crónicas – WHO 2008

<p>Neoplasias mieloproliferativas (MP)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Leucemia mieloide crónica BCR-ABL—positivas. ➤ Leucemia neutrofílica crónica. ➤ Policitemia vera. ➤ Mielofibrosis primaria. ➤ Trombocitemia esencial. ➤ Leucemia eosinofílica crónica. ➤ Mastocitosis. ➤ Neoplasias mieloproliferativas no clasificables.
<p>Neoplasias mieloides y linfoides asociadas con eosinofilia y anormalidades de PDGFRα, PDGFRβ o FGFR1</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Neoplasias mieloproliferativas/mielodisplásicas (MDS/MP). ➤ Leucemia mielomonocítica crónica. ➤ Leucemia mielomonocítica juvenil. ➤ Leucemia mieloide crónica atípica BCR-ABL negativa (aLMC). ➤ Anemia refractaria con sideroblastos en anillo asociados a marcada trombocitosis (RARS-t). ➤ Síndrome mielodisplásico.

Definiciones Específicas de la patología

Alteraciones moleculares y citogenética

➤ En el año 2005, cuatro grupos de investigación diferentes publicaron simultáneamente la presencia de una mutación activante en el gen *JAK2* en la mayoría de los NMPC. La mutación consiste en una transversión G por T, resultando en un cambio de valina por fenilalanina en la posición 617 (V617F) en el dominio JH2 de la tirosinkinasa (TK) citoplasmática *JAK2* ^(4,5,6,7).

➤ El *JAK2* es una tirosinkinasa citoplasmática que inicia la actividad transcripcional de varias vías de señales intracelulares, luego de la activación de receptores de membrana de diversos factores de crecimiento (receptores de citokinas tipo-1), tales como EPO, TPO, G-CSF, SCF, etc. Las vías activadas son especialmente la *JAK2* – *STAT5* y *STAT3*, *PI3-K-AKT*, *RAS-MAPK*, etc., que regulan la proliferación, diferenciación, ciclo celular y apoptosis de las células hematopoyéticas.

➤ La mutación *JAK2V617F* induce la activación constitutiva de la actividad kinasa del *JAK2* y de las vías de transducción de la señal intracelular estimuladas por la misma, lo cual lleva al aumento en la proliferación celular y resistencia a la apoptosis, desencadenando el crecimiento celular independiente de citokinas hematopoyéticas e hipersensibilidad a las mismas ^(4,5,7,8).

➤ Su valor diagnóstico principal consiste en la demostración de clonalidad, permitiendo el diagnóstico diferencial entre condiciones neoplásicas respecto a las reactivas, como la poliglobulia secundaria y la trombocitosis reactiva (TR).

Constituye uno de los criterios diagnósticos de la actual clasificación de la WHO para PV, TE y MFP, pero la ausencia de este marcador molecular no excluye, sin embargo, el diagnóstico de PV, TE ni MFP; aunque en el caso de la PV la negatividad lo hace poco probable⁽⁹⁾.

La mutación *JAK2V617F* no permite discriminar entre las distintas NPM (PV vs. TE vs. MFP), requiriéndose, además, criterios diagnósticos clínicos, de laboratorio e histológicos para su clasificación.

➤ Alrededor de un tercio de los pacientes con PV, 20 a 30% de aquellos con MFP y menos del 5% con TE, son homocigotas para la mutación *JAK2V617F*. La adquisición de homocigosidad se debe a un mecanismo de recombinación mitótica, lo cual resulta en la pérdida de la heterocigosidad a nivel 9p24.

➤ Aún no ha sido aclarado el mecanismo por el cual una misma alteración molecular se asocia a distintos fenotipos. Se postula que, además de las diferencias en la carga de la mutación, la existencia de otras alteraciones genéticas o moleculares adquiridas que se suman a la mutación del *JAK2*, son las responsables de estas diferencias. Los factores genéticos constitutivos de cada individuo, los factores clínicos o el estado de las reservas de hierro, son situaciones que pueden modificar el fenotipo. Este hecho pone de manifiesto la similitud biológica entre estas NMP y la dificultad que existe en muchos casos en realizar el diagnóstico diferencial entre ellas.

➤ La mutación JAK2V617F no es específica de las NMP BCR-ABL negativas clásicas, hallándose en menor proporción en otras NMP, como la leucemia neutrofilica crónica y en síndromes mixtos mielodisplásicos/mieloproliferativos, como la anemia refractaria con sideroblastos en anillo asociada con trombocitosis. La presencia del JAK2V617F se ha descrito, además, en casos aislados de pacientes con mielodisplasia (MDS) o leucemia mieloide aguda (LMA) y excepcionalmente, se ha detectado la coexistencia de BCR-ABL y JAK2V617F. Esta mutación no se ha observado en las neoplasias linfoides^(9,10,11).

➤ En pacientes que presentan trombosis arterial o venosa sin cuadro mieloproliferativo evidente, no se justifica la inclusión de rutina del estudio molecular para JAK2V617F dentro del *screening* para trombofilia, excepto en pacientes con trombosis esplácnica, especialmente con síndrome de Budd-Chiari, donde esta mutación se encuentra hasta en el 50 % de los casos y constituye la principal causa de estas complicaciones y puede ser un indicio de una NMP latente⁽¹³⁾.

➤ Además de su valor diagnóstico, el rol del JAK2 en el desarrollo de complicaciones como trombosis o evolución a MFP y leucemia no está completamente definido. Hay numerosos estudios que evalúan la relación entre la clínica y el JAK2V617F, ya sea respecto a la presencia o ausencia de la misma o respecto a la carga de la mutación evaluada, distinguiendo hetero vs. homocigosidad o clasificando a los pacientes según la cuantificación de la proporción del alelo mutado vs. el normal o el total⁽¹²⁾. En general, se ha observado una asociación entre la mutación y trombosis en PV (carga alta vs. baja) y en TE (positivo vs. negativo). Sin embargo, la relación entre JAK2V617F y trombosis en TE es controvertida, ya que algunos grupos demostraron esta asociación, pero otros no la hallaron.

➤ Un meta análisis de estos estudios reveló un aumento del riesgo trombótico (OR 1.92) para los pacientes positivos para la mutación. Por otro lado, la homocigosidad para la mutación, tanto en PV como en TE, y la carga alta en PV se asocia a una mayor frecuencia de evolución a mielofibrosis post PV/ post TE (PPV/PET-MF). Por el contrario, los pacientes portadores de la mutación no presentan mayor frecuencia de transformación leucémica.

➤ La presencia o ausencia de la mutación JAK2V617F no influye en el pronóstico de los pacientes con PV ni en TE, mientras que los datos son controvertidos en MFP, ya que hay estudios que mostraron una sobrevida inferior para los pacientes positivos, hallazgo que no fue confirmado en estudios más recientes; en cambio, curiosamente, se demostró que los pacientes con baja carga de la mutación son los que tiene una menor sobrevida^(10,14).

➤ Si bien, hasta el presente, la importancia de la cuantificación de la carga de la mutación JAK2V617F en el manejo clínico de los pacientes no está definida, esta determinación será probablemente de utilidad en el monitoreo de la respuesta molecular al tratamiento con interferón o, en el futuro próximo, con inhibidores del JAK2 y de la enfermedad mínima residual luego del trasplante alogénico ^(10,13,14).

➤ Con posterioridad a la identificación de la mutación JAK2V617F, se detectaron otras mutaciones en las NMP, ya sea en pacientes negativos para el JAK2V617F o en coexistencia con esta mutación. Algunas de ellas involucran componentes de la vía JAK/STAT, como las mutaciones del exón 12 en el gen JAK2, encontradas en la mayoría de los pacientes con PV negativos para la mutación JAK2V617F clásica, o también mutaciones adicionales en el codón 515 del receptor de trombopoyetina MPL (myeloproliferative leukemia virus oncogene), halladas en pocos casos de PV y en TE y en MFP con una frecuencia de 1-4% y 5-11% respectivamente ^(13,14).

➤ Más recientemente en la búsqueda de anormalidades genéticas adicionales con el análisis de SNP (single-nucleotide polymorphisms) de alta resolución, se han identificado mutaciones en genes que no se encuentran involucrados en la vía JAK/STAT, como una región de UPD (disomía uniparental) adquirida en el Cr4q24 donde se encuentra el gen TET2, cuya función precisa se desconoce (podría ser oncosupresor). Se cree que esta anormalidad antedata a la adquisición de la mutación JAK2. Estas mutaciones en el gen TET2 en PV, TE y MFP se encuentran en alrededor del 15% de los pacientes y todavía no se han asociado con características clínicas diferentes ^(4,6,12,15,16).

➤ Las alteraciones citogenéticas en los NMPC se observan en muy bajo porcentaje en el momento del diagnóstico y la mayoría de estas aberraciones cromosómicas no son específicas para una patología en particular, con una característica constante, que es la ausencia del cromosoma Philadelphia (CrPhi).

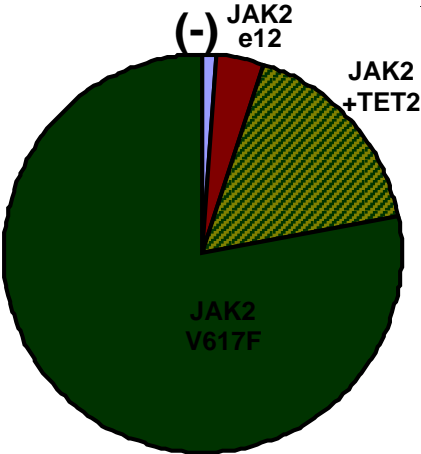
Sin embargo los estudios citogenéticos son de relevancia pues permiten:

- ✓ Confirmar clonalidad y descartar una mieloproliferación reactiva.
- ✓ Excluir el clon Ph1 para hacer el diagnóstico correcto de PV, TE o MF.
- ✓ Evaluar si existe progresión cariotípica durante la transformación leucémica.

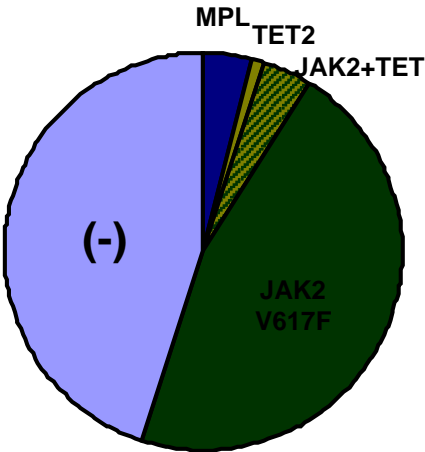
➤ En un reciente estudio epidemiológico de Suecia se encontró que el riesgo de desarrollo de NMP en parientes de primer grado con NMP es 7 veces mayor que en la población general. Esta predisposición genética a las NPM se da particularmente pero no exclusivamente entre los pacientes portadores de la mutación JAK2 y ha sido atribuida a un haplotipo específico, llamado 46/I o GGCC, que está localizado en el cromosoma 9 e incluye al propio gen JAK2 ^(31,32,33).

Tabla 2. Frecuencia de las mutaciones JAK2V617F, exón 12 del JAK2, exón 10 del MPL y TET2 en neoplasias mieloproliferativas BCR-ABL negativas clásicas.

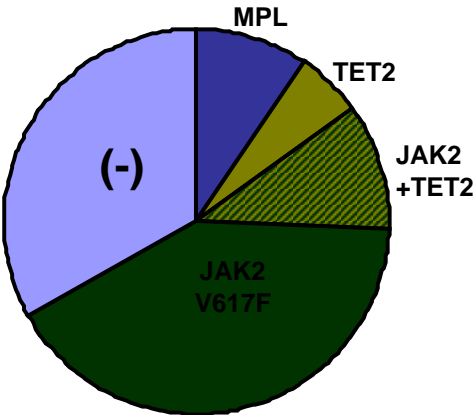
POLICITEMIA VERA



TROMBOCITEMIA ESENCIAL



MIELOFIBROSIS PRIMARIA



Tratamiento actual

- La PV y la TE tienen una expectativa de vida cercana a lo normal con un aumento del riesgo de trombosis arterial y venosa (que representan la principal causa de morbi-mortalidad), de evolución a mielofibrosis post-PV/ post-TE (PPV/PET-MF) y de transformación a leucemia mieloide aguda (LMA) y son manejadas habitualmente con aspirina y/o citoreductores (hidroxiurea, anagrelide, interferón, P32, busulfan, melfalan)^(17,18,19,20,22).
- Para aquellos con MFP o PPV/PET-MF el tratamiento es paliativo y dirigido a aliviar los síntomas y signos; las citopenias se tratan con agentes estimulantes eritropoyéticos, corticoesteroides o danazol; para reducir la esplenomegalia e hiperesplenismo se utiliza la hidroxiurea (HU), daunorubicina, irradiación esplénica o esplenectomía y actualmente también los inmunomoduladores como talidomida o lenalidomida. Estos tratamientos no alteran el curso de la historia natural y usualmente tienen una expectativa de vida de 5 años (Hoffman, 2005)^(21, 23, 24).
- Esta fuerte evidencia de que el JAK2 es responsable de la proliferación y maduración de los progenitores hematopoyéticos se ha constituido en un blanco terapéutico potencial para el tratamiento de las NMP. En los últimos años se han desarrollado varios inhibidores de JAK2 y, junto al uso de inhibidores de la histonadeacetilasa (ITF2387), la nueva pomalidomida y bajas dosis de interferón, son todos agentes terapéuticos promisorios que están siendo evaluados en estudios clínicos y significarán, seguramente en el futuro, un cambio en la modalidad de tratamiento. También un nuevo campo de investigación se ha abierto con el rol de las anomalías epigenéticas en las NMP y ha sido publicado que JAK2 posee actividad nuclear y regula la fosforilación de la histona H3, afectando la expresión de genes blancos incluyendo oncogenes como el *lmo2*^(24,25,26,27,28,30).
- Se ha postulado recientemente que el futuro de las líneas de tratamiento para estas patologías estará dirigido a la combinación de estos fármacos de diferentes mecanismos de acción, y ya se han publicado los criterios de remisión molecular para el uso de los inhibidores de JAK2 que serán de utilidad en el uso de IFN en PV y TE^(29,30).

PV y TE	<p>Tienen una expectativa de vida cercana a lo normal con un aumento del riesgo de trombosis arterial y venosa (que representan la principal causa de morbi-mortalidad), de evolución a mielofibrosis post-PV/ post-TE (PPV/PET-MF) y de transformación a leucemia mieloide aguda (LMA).</p> <p>Son manejadas habitualmente con aspirina y/o citoreductores (hidroxiurea, anagrelide, interferón, P32, busulfan, melfalan) ^(17,18,19,20,22).</p>
MFP o PPV/PET-MF	<p>El tratamiento es paliativo y dirigido a aliviar los síntomas y signos.</p> <p>Las citopenias se tratan con corticoesteroides, danazol o agentes estimulantes eritropoyéticos; para reducir la esplenomegalia e hiperesplenismo se utiliza la hidroxiurea (HU), daunorubicina, irradiación esplénica o esplenectomía.</p> <p>Actualmente también se emplean inmunomoduladores como talidomida o lenalidomida.</p> <p>Estos tratamientos no alteran el curso de la historia natural y usualmente tienen una expectativa de vida de 5 años (Hoffman, 2005)^(21,23,24).</p>

Monitoreo/Seguimiento

Tratamiento	Recomendación
<p>Policitemia Vera</p> <p>El uso de flebotomía y otros citoreductores con menor actividad leucemogénica -como IHU, IFN y pipobroman y el agregado de aspirina como agente antitrombótico-, ha mejorado la sobrevida (promedio de vida >20 años).</p>	<p>Los criterios en la elección del tratamiento se basan en los factores de riesgo (ver ítem 5).</p>
<p>El monitoreo y seguimiento se realiza con el estudio periódico del hemograma y de las organomegalias para ajustar las dosis de las drogas utilizadas y decidir nuevas flebotomías.</p>	<p>Con cambios clínicos y de laboratorio no atribuibles a las drogas utilizadas, realizar estudios de médula ósea y de citogenética para descartar transformaciones.</p>
<p>Mielofibrosis primaria</p> <p>Anemia: eritropoyetina danazol corticoesteroides</p>	<p>Comenzar con EPO o inmunomoduladores.</p>
<p>Esplenomegalia: hidroxiurea radioterapia</p>	<p>Comenzar con HU y luego utilizar inmunomoduladores.</p>
<p>Inmunomoduladores: Talidomida c/s prednisona Lenalidomida c/s prednisona Pomalidomida</p>	<p>Mejoría de la anemia, esplenomegalia y trombocitopenia.</p>
<p>Inhibidores de JAK2 HDAC</p>	<p>En el futuro y combinado con IMID</p>

Tratamiento	Recomendación
Bajo riesgo: Aspirina o nada.	
Riesgo intermedio: Aspirina y/o citoreducción.	
Riesgo alto: Citoreducción y aspirina.	De elección HU y, en segunda elección, ANA o Inf llevando las plaquetas a $<400.000 \text{ xmm}^3$.

Conclusiones

Las Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Clásicas BCR-ABL NEGATIVOS (NMPC-CLAS BCR-ABL (-) son un grupo heterogéneo de enfermedades clonales por aumento de la proliferación de las líneas eritroides, mieloides y megacariocíticas que comprenden a la PV, la TE y la MFP.

La PV y TE son desórdenes relativamente indolentes, en cambio la MFP tiene un curso más severo, con una media de supervivencia de 5 años, aunque algunos pacientes sobreviven más de 10 años.

Las NMPC son clasificadas por criterios clínicos, histológicos y moleculares dentro de las neoplasias mieloides, siendo actualmente la clasificación más utilizada y aceptada la de la World Health Organization (WHO) con sus modificaciones recientes (ver tabla 1)

Este cambio, en la clasificación de las NMPC C BCR-ABL (-) se basó en el hallazgo reciente de anomalías moleculares recurrentes en el gen JAK2 (uno de los miembros de las tirosinquinasa Janus (asociado a los receptores transmembrana de citoquinas), como la mutación JAK2V617F en el exón 14 o delección, inserción o mutación en el exón 12 que reclasifica a las NMPC en JAK2 positivas y negativas .

Actualmente la realización del estudio citogenético y molecular (mutaciones del JAK2) y el estudio anatomopatológico de la MO son esenciales para el correcto diagnóstico y para el monitoreo de la progresión en el tiempo.

La mutación del JAK2 es actualmente el *gold standard* para demostrar clonalidad y es uno de los criterios principales de diagnóstico la incidencia encontrada fue 93-97% en PV, 50-57% en ET y 50% en MFP

La PV y la TE tienen un aumento del riesgo de trombosis arterial, de evolución a mielofibrosis post-PV/ post-TE (PPV/PET-MF) y de transformación a leucemia mieloide aguda (LMA) y se tratan con aspirina y/o citoreductores (hidroxiurea, anagrelide, interferón, P32, busulfan, melfalan).

En MFP o PPV/PET-MF el tratamiento es paliativo y dirigido a aliviar los síntomas y signos, las citopenias se tratan con agentes estimulantes eritropoyéticos, corticosteroides o danazol. Para la reducción de la esplenomegalia e hiperesplenismo se utiliza la hidroxiurea (HU), daunorubicina, irradiación esplénica o esplenectomía y, actualmente, también los inmunomoduladores como talidomida o lenalidomida. Estos tratamientos no alteran el curso de la historia natural y usualmente tienen una expectativa de vida de 5 años (Hoffman, 2005)^(21, 23, 24).

El JAK2 se ha constituido en un blanco terapéutico potencial para el tratamiento de las NMP.

Se han desarrollado varios inhibidores de JAK2 y, junto al uso de inhibidores de la histonadeacetilasa (ITF2387), la nueva pomalidomida y bajas dosis de interferón, agentes terapéuticos promisorios que están siendo evaluados en estudios clínicos. En el futuro, las líneas de tratamiento para estas patologías estarán dirigidas a la combinación de fármacos de diferentes mecanismos de acción.

Se han publicado los criterios de remisión molecular para el uso de los inhibidores de JAK2 y de IFN en PV y TE .

1. Tefferi, A., Vardiman, J.W., *Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms*, *Leukemia*, 2008, 22:14-22.
2. Tefferi, A., Skoda, R., Vardiman, J.W., *Myeloproliferative neoplasms: contemporary diagnosis using histology and genetics*, *Nat Rev Clin Oncol*, 2009, 6:627-37.
3. Wadleigh, M., Tefferi, A., *Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms according to the 2008 World Health Organization Criteria*, *Int J Hematol*, 2010, 91:174-79.
4. Baxter, B.J., Scott, L.M., Campbell, P.J. y col., *Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK" in human myeloproliferative disorders*, *Lancet*, 2005, 365:1041-1061.
5. Kralowics, R., Passamonti, F., Buser, A. et al., *A gain of function mutatio JAK2 in myeloproliferative disorders*, *N Eng J Med*, 2005, 352:1779-1790.
6. Levine, R.L., Wadleigh, M., Cools, J., Ebert, B.L., Wernig, G., Huntly, B.J. y col., *Activating mutation in the tirosinakinasa JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia and myeloid metaplasia with myelofibrosis*, *Cancer Cell*, 2005, 7:387-97.
7. James, Ch., Ugo, V., Le Couedic, J.P., Staerk, J., Delhommeau, F., Lacour, C. y col., *A unique clonal JAK2 mutation leading to a constitutive signalling causes polycythemia vera*, *Nature*, 2005, 434, 1114-1118.
8. Lacour, C., Pisani, D.F., Trulliez, M., Gachelin, F.M., Vainchenker, W., Villeval, J.L., *JAK2V617F expression in murine hematopoietic cells lead to MPD mimicking human PV with secondary myelofibrosis*, *Blood*, 2006, 108:1652-60.
9. Tefferi, A., *JAK and MPL mutations in myeloid malignancies*, *Leuk Lymphoma*, 2008, 49:388-97.
10. Vannucchi, A.M., 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.
11. Vainchenker, W., Dusa, A., Constanstinescu, S.N., *JAKs in pathology: role of Janus kinases in hematopoietic malignancies and immunodeficiencies*, *Semin Cell Dev Biol*, 2008, 19:385-93.
12. Tefferi, A., *Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1*, *Leukemia*, 2010, 24:1128-38.
13. Kiladjian, J.J., Cervantes, F., Leebeek, F.W., Marzac, C., Cassinat, B., Chevret, S., Cazals-Hatem, D., Plessier, A., Garcia-Pagan, J.C., Darwish Murad, S., Raffa, S., Janssen, H.L., Gardin, C., Cereja, S., Tonetti, C., Giraudier, S., Condat, B., Casadevall, N., Fenaux, P., Valla, D.C., *The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases*, *Blood*, 2008, 111:4922-9.

14. Alchalby, H., Badbaran, A., Zabelina, T., Kobbe, G., Hahn, J., Wolff, D., Bornhäuser, M., Thiede, C., Baurmann, H., Bethge, W., Hildebrandt, Y., Bacher, U., Fehse, B., Zander, A.R., Kröger, N., *Impact of JAK2V617F-mutation status, allele burden and clearance after allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis*, Blood, 2010 May 20. [Epub ahead of print].
15. Glembotsky, A.C., Korin, L., Lev, P.R., Chazarreta, C.D., Marta, R.F., Molinas, F.C., Heller, P.G. *Screening for MPL mutations in essential thrombocythemia and primary myelofibrosis: normal MPL expression and absence of constitutive STAT3 and STAT5 activation in MPLW515L-positive platelets*, Eur J Haematology, 2010, 84:398-405.
16. Scott, L.M., Tong, W., Levine, R.L., Scott, M.A., Beer, P.A., Stratton, M.R. y col., *JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis*, N Eng J Med, 2007,356:459-468.
17. Finazzi, G., Ruggeri, M., Rodeghiero, F., Barbui, T., *Second malignancies in patients with essential thrombocythemia treated with busulfan and HU : long term follow up of a randomized clinical trial*, Br J Hematol, 2000, 110:616-22.
18. Finazzi, G., Caruso, V., Marchioli, R. et al., *Acute leucemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study*, Blood, 2005, 105:2664-2670.
19. Wernig, G., Mercher, T., Okabe, R., Levine, R.L., Lee, B.H., Gilliland, D.G., *Expression of JAK2V617F causes a polycythemia vera-like disease with associated myelofibrosis in a murine bone marrow transplant model*, Blood, 2006, 107: 4274-81.
20. Harrison, C.N., *Management of essential thrombocythemia : lessons from the Primary Thrombocythemia 1 trial*, Hematologica, 2010, 4:1907-203.
21. Hoffman, R., Rondelli, D., *Biology and treatment of Primary Myelofibrosis*, Am Soc Hematol Educ Program, 2007, 346-354.
22. Harrison, C.N., Campbell, P.J., Bock, G. y col., *Hydroxiurea compared with anagrelide in high risk TE*, N Eng J Med, 2005, 353:33-45.
23. Tefferi, A., *Mutational analysis in BCR-ABL-negative classic myeloproliferative neoplasms: impact on prognosis and therapeutic choices*, Leuk Lymphoma, 2010, 51:576-82.
24. Kiladjian, J.J., Cassinat, B., Chevret, S., Turlure, P., Cambier, N., Roussel, M., Bellucci, S., Grandchamp, B., Chomienne, C., Fenaux, P., *Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera*, Blood, 2008, 112:3065-72.
25. Ianotto, J.C., Kiladjian, J.J., Demory, J.L. y col., *PEG-INF-alfa-2a therapy in patients with myelofibrosis*, Br J Hematol, 2009, 146:223-5.
26. Verstovsek, S., Passamonti, F., Rambaldi, A. y col., *Aphase 2 study of INCB018424, an oral selective JAK1/JAK2 inhibitor in myelofibrosis*, N Eng J Med, 2010, 363:1117;27.
27. Tefferi, A., Verstovsek, S., Barosi, G. ycol., *Pomalidomide is active in the treatment of anemia associated with myelofibrosis*, J Clin Oncol, 2009, 27: 4563-9.
28. Mascarenhas, J., Wang, X., Rodríguez, A. y col., *A phase I study of LBH589, a novel histone deacetylase inhibitor in patients with primary myelofibrosis and post-polycythemia vera/ essential thrombocythemia myelofibrosis*, Blood, 2009, 114: Suppl : 308, abstract.

29. Vannuchi, A.M., *From palliation to targeted therapy in myelofibrosis*, N Eng J Med, 2010, 363:1180-2.
30. Guglielmelli, P., Vannucchi, A.M., *Recent advances in diagnosis and treatment of chronic myeloproliferative neoplasms*, F1000 Medicine Reports, 2010, 2:16 (doi:10.3410/M2-16).
31. Landgren, O., Goldin, L.R., Kristinsson, S.Y., Helgadottir, E.A., Samuelsson, J., Bjorkholm, M., *Increased risks of PV,TE and MF among 24577 first degree relatives of 11039 patients with myeloproliferative neoplasms in Sweden*, Blood, 2008, 112:2199-204.
32. Olcaydu, D., Harutyunyan, A., Jager, R., Berg, T., Gisslinger, B., Pabinger, I., Gisslinger, H., Kralovics, R., *A common JAK2 haplotype confers susceptibility to myeloproliferative neoplasms*, Nat Genet, 2009, 41:450-4.
33. Olcaydu, D., Skloda, R.C., Looser, R., Li, S., Cazzola, M., Pietra, D., Passamonti, F., Lippert, E., Carillo, S., Girodon, F., Vannucchi, A., Reading, N.S., Prchal, J.T., Ay, C., Pabinger, I., Gisslinger, H., Kralovics, R., *The `GGCC` haplotype of JAK2 confers susceptibility to JAK2 exon 12 mutations-positive polycythemia vera*, Leukemia, 2009, 23:1924-6.

Glosario de abreviaturas

Hb: Hemoglobina.

CEE: Colonias eritroides espontáneas.

EPO: Eritropoyetina.

FA: Fosfatasa alcalina leucocitaria.

Hto: Hematocrito.

LMC: Leucemia mieloide crónica.

MF: Mielofibrosis.

MFP: Mielofibrosis primaria.

NMP: Neoplasias mieloproliferativas.

Phi: Philadelphia.

PPV/PTE-MF: Mielofibrosis post policitemia vera/ post trombocitemia esencial.

PRV-1: POLICITEMIA RUBRA VERA-1.

PV: Policitemia vera.

PVSG: Policitemia vera study group.

RCM: Red cell mass.

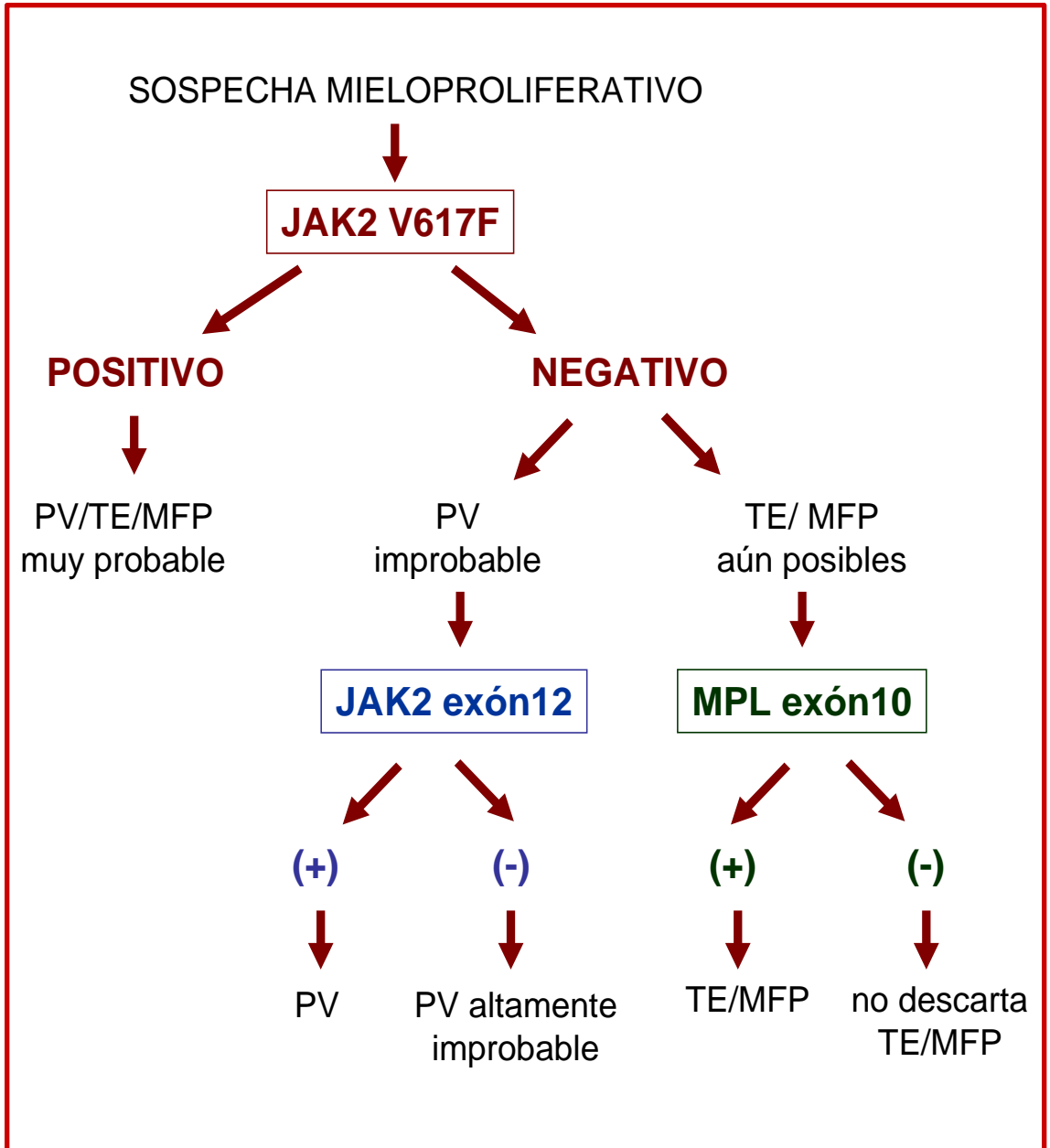
SMP: Síndromes mieloproliferativos.

TE: Trombocitemia esencial.

TPO: Trombopoyetina.

VG: Volumen globular (hematocrito).

Algoritmo para el diagnóstico molecular de las NMP clásicas



Recomendaciones generales ineludibles

Consideramos que el diagnóstico de las NMPC debe efectuarse evaluando:

- Las manifestaciones clínicas,
- el examen físico,
- la biopsia de médula ósea,
- los estudios de laboratorio, moleculares y citogenéticos que sean de mayor utilidad diagnóstica y, a la vez, de fácil realización y disponibles en nuestro país.

La realización de la biopsia de médula ósea, observada por anatomopatólogos de la especialidad y el estudio de la mutación JAK2 constituyen elementos esenciales para el diagnóstico, para la clasificación, para la elección del tratamiento y para el seguimiento de las NMPC.

Creemos que los criterios de la WHO 2008 serán los que guiarán la clasificación y diagnóstico a todos aquellos que integramos el grupo que se dedica a los síndromes mieloproliferativos Phi negativos de la SAH, así como a todos aquellos que quieran sumarse a los protocolos y al registro de estas patologías.

Será nuestra intención que todos puedan realizar estos estudios y trataremos de enviar la información de cómo llevarlos a cabo.

El advenimiento de nuevas drogas o el renacimiento del uso del IFN nos permitirán iniciar protocolos prospectivos, además de comenzar con el registro de estas patologías.