

Neoplasias mielodisplásicas y neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas



Coordinadoras:

Enrico, Alicia

aliciaenricomattos@gmail.com

Quarchioni, Micaela

mquarchioni@hbritanico.com.ar

micaquar@hotmail.com

Autores:

Alfonso, Graciela

Arbelbide, Jorge

Basquiera, Ana Lisa

Belli, Carolina

Crisp, Renée

González, Jacqueline

Iastrebner, Marcelo

Kohan, Dana

Kornblihtt, Laura

Lincango Yupanki, Marco

Novoa, Viviana

Patiño, Ana Flavia

Pereyra, Patricio

Perusini, Agustina

Rivas, María Marta

Declaración de conflictos de interés:

Alicia Enrico declara haber recibido honorarios por parte de los laboratorios Novartis, Pfizer y Bristol por concepto de actividades educativas en las que ha participado. Graciela Alfonso declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, Pint Pharma, Raffo, Roche y Janssen por concepto de asesorías. Ana Lisa Basquiera declara haber recibido honorarios por parte de Bristol Myers por concepto de actividades educativas en las que ha participado. Carolina Belli declara haber recibido honorarios por parte de BMS por concepto de asesorías. Marcelo Iastrebner declara haber recibido honorarios por parte de BMS y Abbvie por concepto de conferencias, consultorías y actividades educativas en las que ha participado. María Marta Rivas declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie, BMS, Amgen, Varifarma y Pfizer por concepto de conferencias, actividad educativa, fondos para miembro de equipo, consultorías y asesorías científicas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice

Neoplasias mielodisplásicas	645
Introducción	645
Diagnóstico	645
Hematopoyesis clonal, otras entidades asociadas y síndrome de VEXAS	646
Diagnóstico morfológico	647
Histopatología de la médula ósea	648
Citometría de flujo	649
Estudio citogenético.....	650
Estudios moleculares	651
Clasificaciones	652
Clasificación OMS 2022.....	652
Clasificación ICC 2022.....	653
Neoplasias mieloides con <i>TP53</i> mutado.....	655
Neoplasias mieloides secundarias.....	655
SMD post terapia citotóxica (SMD pCT).....	655
Neoplasias mieloides con predisposición en línea germinal	656
Neoplasias mielodisplásicas hipoplásicas (SMD-h).....	657
Sistemas de predicción de riesgo	658
IPSS-Revisado	658
IPSS-Molecular.....	659
Tratamiento	660
SMD de bajo riesgo	660
1. Recomendaciones para el tratamiento de la anemia	660
- 1.1 Soporte transfusional.....	660
- 1.2 Agentes estimulantes de la eritropoyesis.....	661
- 1.3 Luspatercept	661
- 1.4 Lenalidomida.....	661
- 1.5 Agentes hipometilantes.....	661
- 1.6 Tratamiento inmunosupresor.....	662
2. Recomendaciones para el tratamiento quelante del hierro	662
3. Recomendaciones para el manejo de la neutropenia	662
4. Recomendaciones para el manejo de la trombocitopenia.....	662
5. Indicaciones de trasplante hematopoyético	663
SMD de alto riesgo	663
1- Indicaciones de trasplante hematopoyético.....	663
2- Tratamiento hipometilante.....	664
3- Quimioterapia intensiva.....	664
4- Fallo a hipometilantes.....	664
Anexo esquemas de tratamiento y criterios de respuesta	665
Bibliografía recomendada	667
Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas	669
Introducción y clasificación	669
1. Leucemia mielomonocítica crónica	669
Diagnóstico	669
Tratamiento	674
2. Neoplasia mieloproliferativa/mielodisplásica con neutrofilia-Leucemia mieloide crónica atípica	675
Diagnóstico	675
Tratamiento	677
3. Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa con sideroblastos en anillo/SF3B1mutado y trombocitosis (SMD/NMP-SA-T, ARSA-T o SMD/NMP-SF3B1-T)	677

Diagnóstico	677
Tratamiento	678
4. Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa-NOS	679
Bibliografía recomendada	680

Neoplasias mielodisplásicas

Introducción

Las neoplasias mielodisplásicas (SMD) o síndromes mielodisplásicos son enfermedades clonales de las células progenitoras hematopoyéticas que se caracterizan por presentar hematopoyesis ineficaz con alteraciones funcionales y morfológicas, desarrollo de citopenias periféricas y la posibilidad de evolucionar a LMA. Tienen una mediana de presentación de 70 años con un 25% de los pacientes diagnosticados >80 años. La incidencia global es de 3-4 casos cada 100.00 habitantes/año en USA y aumenta a 20 cada 100.000 en >70 años. Menos del 5% de los casos pueden ser diagnosticados en edades pediátricas y presentar características especiales. Cabe destacar que en esta guía sólo se desarrollarán las SMD del adulto.

Son entidades muy heterogéneas, ya que tienen una fisiopatología compleja con origen en mecanismos de desregulación inmune/inflamatoria, desregulación de la apoptosis y múltiples eventos genómicos.

Un hecho de gran importancia en la actualidad es el descubrimiento de la relación entre la hematopoyesis clonal y las comorbilidades, lo que sugiere una interacción entre la SMD y el desarrollo de otras afecciones, como la enfermedad cardiovascular.

Diagnóstico

La sospecha diagnóstica se inicia con la presencia de citopenia/s persistente/s. El diagnóstico de certeza es complejo. El hematólogo deberá realizar un protocolo de estudio amplio que permita descartar otras causas de citopenias (Tablas 1, 2 y 3).

Tabla 1. Algoritmo diagnóstico

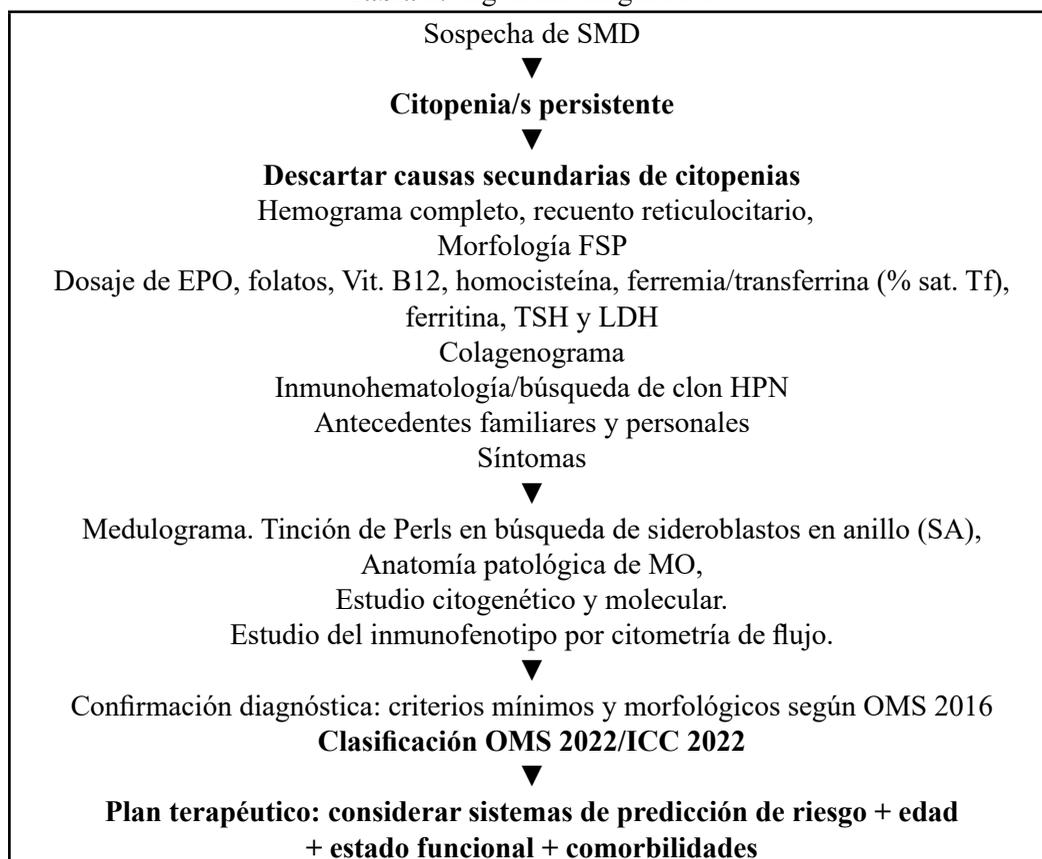


Tabla 2. Diagnósticos diferenciales

- Deficiencia de vitamina B12, hierro y folatos.
- Exposición a metales pesados y otros tóxicos.
- Terapéutica citotóxica reciente.
- Inflamación, incluyendo cáncer y enfermedades reumatológicas.
- Infecciones virales como parvovirus B19, HIV, hepatitis C y B.
- Enfermedad crónica hepática, alcoholismo, hiperesplenismo e hipertensión portal.
- Enfermedad renal.
- Neoplasias mieloproliferativas.
- Otras insuficiencias medulares: adquiridas o congénitas.
- Efectos colaterales de otras medicaciones.

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

Tabla 3. Criterios mínimos diagnósticos de SMD según Consenso Internacional 2016.**(A) Pre-requisitos esenciales**

1. Al menos una citopenia persistente ≥ 4 meses: Hb < 11 g/dL; neutrófilos $< 1,8 \times 10^9/L$ o plaquetas $< 100 \times 10^9/L$ (se debe tener en consideración los factores propios del paciente, como las características étnicas, altitud de su lugar de residencia y los valores de referencia definidos por el laboratorio local).
2. Exclusión de otras enfermedades, hematológicas o no, como causa primaria (Tabla 1).

(B) Criterios decisivos

1. Displasia en al menos 10% de las células en al menos una de las líneas celulares en MO. Displasia eritroide (o $\geq 15\%$ de SA o $\geq 5\%$ SA con mutaciones en *SF3B1*), displasia granulocítica y/o megacariocítica.
2. Porcentaje de blastos en el aspirado de MO entre 5-19% y/o 2-19% en SP.
3. Anomalías cromosómicas recurrentes características (cariotipo convencional o FISH) (Tabla 8).

(C) Co-criterios

1. Inmunofenotipo anormal identificado por citometría de flujo en células de MO con múltiples aberraciones asociadas con un fenotipo de SMD (Tabla 7).
2. Datos moleculares de clonalidad (detectados por secuenciación): mutaciones relacionadas con SMD.
3. Hallazgos anormales en la histopatología de la MO ($> 10\%$ de micromegacariocitos displásicos detectados por inmunohistoquímica, localización anormal de progenitores, cluster de CD34+).

Si cumplen (ver tabla 4)

(A) y no (B) con características clínicas típicas de SMD, sería altamente sospechoso de SMD.

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

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

La OMS en 2022 propuso armonizar los límites de las citopenias para CCUS, SMD y SMD/NMP en Hb < 12 g/dL, y 13 g/dL en mujeres y hombres respectivamente, recuento absoluto de neutrófilos $< 1,8 \times 10^9/L$ o plaquetas $< 150 \times 10^9/L$.

Hematopoyesis clonal, otras entidades asociadas y síndrome de VEXAS.

Existen situaciones donde no se reúnen los criterios mínimos diagnósticos de SMD, aunque la citopenia y la displasia estén presentes. Se recomienda monitoreo, al menos, cada 6 meses (Tabla 4).

- **ICUS:** citopenia idiopática de significado incierto. Citopenia(s) periférica(s) persistente(s) por al menos 4 meses. Pueden o no tener displasia leve y no hay evidencia de hallazgos genéticos adquiridos. Sólo una minoría evoluciona a SMD.
- **IDUS:** displasia idiopática de significado indeterminado. Definida por la ausencia de citopenias periféricas y presencia de displasia. Se desconoce la evolución posterior a SMD o cuál es su etiología.

- **CCUS:** citopenia clonal de significado incierto. Pueden o no tener displasia leve. Los pacientes que presentan hallazgos clonales poseen un riesgo incrementado de evolucionar a SMD o LMA (>al 80% en 5 años) dependiendo del patrón mutacional.
- **CHIP:** hematopoyesis clonal de potencial indeterminado. Presentan mutaciones somáticas y bajo riesgo de progresión a neoplasia hematológica (0,5-1%/año) si no hay antecedente de terapia previa. No hay citopenias ni displasia. Estos individuos poseen un riesgo incrementado de padecer enfermedad coronaria, accidentes cerebrovasculares isquémicos y mortalidad por otras causas no hematológicas.

Tabla 4. Hematopoyesis clonal, SMD y condiciones relacionadas

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

a: hallazgos citogenéticos diferentes de los mencionados en la tabla 8, en al menos 2 metafases, y/o mutaciones somáticas con una frecuencia alélica $\geq 2\%$.

b: pacientes con mutaciones con un VAF > 10% incluyendo los genes de la maquinaria de empalme, RUNX1 y/o JAK2 poseen valor predictivo positivo para neoplasias mieloides (SMD, NMPc y LMA). Mientras que, las mutaciones en DNMT3A, ASXL1 y TET2, el valor predictivo es menor. DNMT3A, ASXL1, TET2, RUNX1, JAK2, PPMID y TP53 figuran como los hallazgos más frecuentes.

c: teniendo en consideración el límite del 10% recomendado por la OMS 2016.

Se debe tener en cuenta que tanto la hemoglobinuria paroxística nocturna como las aplasias medulares pueden presentarse con citopenias clonales y evolucionar a SMD.

Síndrome de VEXAS

Recientemente la ICC 2022, reconoce al **síndrome VEXAS (Vacuolas, Enzima E-1, ligado al cromosoma X, Autoinflamatorio, Somático)** como una entidad con hematopoyesis clonal.

A finales de 2020 se describió el síndrome VEXAS como una enfermedad autoinflamatoria causada por mutaciones somáticas en el gen *UBA1* en los progenitores mieloides. El gen *UBA1* codifica la enzima E-1 activadora de la ubiquitina, necesaria para iniciar la ubiquitinación, una modificación postraduccional que regula la señalización intracelular, la degradación de las proteínas y es clave en la autofagia.

Se presenta en varones adultos con fiebre recurrente, artralgias/artritis, condritis auricular/nasal, dermatosis neutrofílica, inflamación pulmonar, trombosis venosas y diferentes tipos de vasculitis. Los análisis muestran una respuesta de fase aguda elevada y anemia macrocítica. Es frecuente la coexistencia de mielodisplasia, y son características las vacuolas citoplasmáticas en precursores mieloides y eritroides en médula ósea.

Los glucocorticoides a dosis medias-altas son eficaces, pero el resto de fármacos inmunosupresores, convencionales o biológicos, muestran una eficacia limitada o ausente. Azacitidina se ha asociado con una buena respuesta, en pacientes con SMD acompañante. El aloTCPh parece ser la única terapia curativa hasta el momento.

El síndrome VEXAS ha supuesto un cambio de paradigma en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades autoinflamatorias y las vasculitis sistémicas.

Diagnóstico morfológico de SMD. Evaluación del medulograma y FSP (Tabla 5).

Es la base fundamental para la construcción del diagnóstico y la estratificación de riesgo.

Se recomienda realizar:

- Frotis de calidad de SP y MO con tinción de Wright-Giemsa.
- Recuento diferencial (cuando sea posible) en SP (200 células) y MO (500 células).

- Morfología medular: evaluación de celularidad, maduración, estroma. Tinción Perls en MO.
- El límite de células displásicas en una o más líneas celulares se mantiene en 10% o más (o $\geq 15\%$ de sideroblastos en anillo).
- **Ser cuidadoso antes de diagnosticar SMD, sobre todo cuando la displasia es sutil o cuando está restringida a una línea celular.**
- Descartar causas de displasia de características reactivas.
- Se reconoce que pacientes con causas no neoplásicas de citopenias o individuos normales pueden presentar displasia en $> 10\%$.
- **El CD34+ en citometría de flujo no de deber reemplazar al recuento de blastos por citomorfología: los blastos pueden ser CD34 negativos.** Por CMF la muestra puede hemodiluirse. Por IHQ en BMO puede ser útil cuando el aspirado se hemodiluye o no puede obtenerse.

Tabla 5. Morfología altamente sospechosa de SMD

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

Histopatología de MO

Se recomienda tomar una muestra entre 2-4 cm. Debe contener al menos 10 espacios medulares analizables. La histopatología permite:

- Excluir otras patologías.
- Evaluar celularidad medular, ajustada a la edad (generalmente es hiper celular, pero, puede ser normo o hipocelular).
- Describir disposición arquitectural, conservación o pérdida de la topografía normal de las progenies y alteraciones citomorfológicas, especialmente en la serie megacariocítica.
- Detectar reacciones estromales. Con técnica de reticulina se estudia la trama fibrilar reticular, de acuerdo al consenso europeo 2005:
 - **FM 0:** Fibras de reticulina aisladas, lineales, sin intersecciones; trama correspondiente a medula ósea normal.
 - **FM 1:** Trama laxa de fibras con presencia de intersecciones (entrecruzamientos), particularmente en áreas perivasculares.
 - **FM 2:** Incremento difuso y denso de fibras de reticulina, con numerosas intersecciones, con ocasional presencia de focos de haces de colágeno y/o osteoesclerosis focal.
 - **FM 3:** Incremento difuso y denso de fibras de reticulina con numerosas fibras cruzadas, haces de colágeno densos y osteoesclerosis asociada.
- Inmunohistoquímica complementaria: un panel mínimo recomendable incluye CD34 (células progenitoras), marcadores megacariocíticos (CD61), mieloperoxidasa (serie mieloide), CD71 y glicoforina A (serie eritroide). Para serie monocitoide los marcadores son CD14, CD163 y CD68 (PGM1). Puede agregarse CD117 en casos seleccionados en los que se observen blastos que no expresen CD34. Para mastocitos se utiliza: CD117 y triptasa. La expresión proteica de *TP53*, que no se observa en la MO normal, se evalúa sobre núcleos celulares excluyendo megacariocitos y se gradúa en forma cualitativa como débil, moderada y fuerte. Se recomienda informar el porcentaje de células intensamente positivas, ya que este dato puede correlacionarse con la presencia de mutaciones y se cita como de valor pronóstico independiente en la predicción de riesgo de evolución a LMA.

Nivel de evidencia 2 A

Citometría de flujo (CMF)

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

- Diagnóstico:
 - MO con cambios displásicos mínimos.
 - Porcentaje blastos en MO en rango normal, pero con anomalías fenotípicas.
 - En las SMD con displasia unilineal puede detectar displasia en múltiples linajes.
- Monitoreo del tratamiento:
 - Detección precoz de progresión a LMA (aumento de blastos).
 - Búsqueda de enfermedad mínima residual (sensibilidad 10⁻⁴) de acuerdo a la metodología utilizada.
- Evaluación de pronóstico (no incluido en los índices de predicción de riesgo):
 - Riesgo individual (expresión aberrante de CD7, CD56, CD5 en precursores CD34, riesgo de progresión a LMA).

No existe un único marcador específico de SMD, pero la presencia de múltiples anomalías fenotípicas predice la presencia de un desorden mieloide clonal (Tablas 6 y 7).

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

Recomendaciones

- Enviar la MO a un laboratorio con todas las variables del análisis inmunofenotípico estandarizadas (*European Leukemia Net, Euroflow*).
- Las combinaciones de 8 colores son las sugeridas por sus ventajas en cuanto a la estandarización de la técnica y la información ofrecida.
- La única muestra válida es la MO ya que permite evaluar los distintos estadios madurativos de las poblaciones hematopoyéticas.
- El procesamiento de la muestra debe realizarse dentro de las 24 hs conservándose a temperatura ambiente.
- Anticoagulante recomendado: EDTA.
- La contaminación de la muestra con sangre periférica puede alterar los valores porcentuales de las células genuinamente medulares.

Tabla 6. Alteraciones fenotípicas más frecuentes en células precursoras de la MO con SMD

Progenitores CD34+ mieloides

- aumento porcentual de células CD34+ (dentro del total de células nucleadas).
- aumento porcentual de células CD34- CD117+ (dentro del total de células nucleadas).
- expresión de CD11b y/o CD15.
- aumento de la subpoblación CD34+ 38+ débil.
- expresión alterada (ausencia/disminución/sobreexpresión) de CD13, CD33, CD45, CD117 o HLA- DR.
- expresión de antígenos linfoides (TdT, CD5, CD2, CD7 y/o CD56).
- dispersión lateral de la luz (SSC) anormal (granularidad).

Progenitores CD34+ linfoides

- disminución relativa (porcentaje de CD19+ CD10+ en el *gate* CD34+)
- ausencia de expresión de CD79a citoplasmático

Tabla 7. Alteraciones fenotípicas en células maduras de la MO con SMD**Serie granulocítica neutrófila**

- hipogranularidad (disminución de SSC, evaluado en relación al SSC de los linfocitos).
- anormalidad en los patrones de maduración (CD16/CD13, CD13/CD11b).
- expresión de CD117, HLA-DR.
- expresión de antígenos linfoides (CD56, CD5, CD7).
- expresión anormal de CD15, CD36, CD64, CD33, o CD45.
- asincronismo en la expresión de CD10 y CD16.
- disminución del porcentaje de granulocitos neutrófilos (en relación al de linfocitos).

Serie monocítica

- alteración en la granularidad (SSC).
- expresión disminuida de CD45.
- anormalidad en los patrones de maduración con CD35, HLADR, CD11b, CD13, CD64, CD36, CD14, CD300e (IREM-2).
- ausencia de expresión de CD13, CD33, CD15.
- expresión de antígenos linfoides (CD56, CD2), con excepción del CD4.

Serie eritroide nucleada

- aumento porcentual de células eritroides nucleadas post lisis.
- aumento de precursores CD34- 117+ 105+.
- expresión anormal de CD71, CD36, CD235a (glicA), CD105.

Linaje megacariocítico

- No se estudia.

Nivel de evidencia: 2 A.

Estudio citogenético

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

La frecuencia de alteraciones cromosómicas clonales en los SMD *de novo* varía entre 40-50%.

Es una metodología que posee alta especificidad y baja sensibilidad.

Recomendaciones

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

Tabla 8. Alteraciones citogenéticas presuntivas

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

Nota: la ICC 2022 agrega la del(20q) y la +8 en presencia de $\geq 10\%$ blastos en MO

Nivel de evidencia: 1

Estudios moleculares

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

Ninguno de los genes en particular se encuentra afectado en más del 25-33% de los pacientes (Tabla 9).

Las nuevas propuestas para la clasificación y sistemas de predicción de riesgo de SMD incorporan las características moleculares definiendo entidades y mejorando la estratificación de los pacientes.

Tener en consideración que la ausencia de mutaciones utilizando un panel amplio sugeriría considerar diagnósticos alternativos. La patología es dinámica, por lo que el estudio debería repetirse durante el seguimiento: el incremento en la frecuencia alélica o la aparición de nuevas mutaciones se asocia a progresión.

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

Se recomienda:

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

Tabla 9. Alteraciones moleculares más frecuentes

Gen	Frecuencia (%)	Asociación clínica	Respuesta a HMA	ALOTCPH
<i>SF3B1</i>	25-33	SA*		
<i>TET2</i>	25-30	Cariotipo normal	¿Respuesta?	Adverso

<i>ASXL1</i>	15-25	Aumento de blastos plaquetopenia >% en LMMC	Contradictorio	Adverso
<i>DNMT3A</i>	12-18	Cariotipo normal	Respuesta	Adverso
<i>SRSF2</i>	10-18	Incremento de blastos Plaquetopenia >% en LMMC		
<i>RUNX1</i>	10-15	Aumento de blastos Plaquetopenia Puede ser germinal		
<i>UA2F1</i>	8-12	Plaquetopenia, del(20q)		
<i>TP53</i>	8-12	Aumento de blastos Plaquetopenia Cariotipos complejos Respuesta pobre a LEN en pacientes con del(5q)	Sensibilidad a DEC con pronta recaída	Muy adverso
<i>NRAS</i>	5-10	Incremento de blastos Plaquetopenia > % en LMMC		Menor supervivencia
<i>EZH2</i>	6-8	> % en LMMC		
<i>IDH1/2</i>	6-8%	Terapias diana		

HMA: agentes hipometilantes. DEC: decitabine. LEN: lenalidomida.

*Los pacientes que presentan variantes en *SF3B1* y *SA* responden favorablemente a luspatercept.

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

Clasificación de las SMD

1. Clasificación propuesta por la OMS 2022 (Tabla 10)

En su última versión (publicación preliminar) acuña el concepto de neoplasia mielodisplásica, aunque sostiene la abreviatura de SMD.

Agrupar a las entidades en:

- SMD con hallazgos genéticos definitorios
- SMD definidas morfológicamente, restándole énfasis al número de linajes displásicos.

Tabla 10. Clasificación SMD OMS 2022

	Blastos	Citogenético	Mutaciones
SMD con hallazgos genéticos definitorios			
SMD con bajo recuento de blastos y 5q- aislada (SMD-5q)	MO: < 5% SP: < 2%	5q- aislada, o con una alteración citogenética adicional, a excepción de monosomía o delección del cromosoma 7 (-7/7q-)	
SMD con bajo recuento de blastos y <i>SF3B1</i> mutado* (SMD- <i>SF3B1</i>)	MO: < 5% SP: < 2%	Ausencia de 5q-, -7 o cariotipo complejo	<i>SF3B1</i>
SMD con inactivación bialélica de <i>TP53</i> (SMD-bi <i>TP53</i>)	MO y SP: < 20%	Asociado a cariotipo complejo	2 o más mutaciones en <i>TP53</i> , o 1 mutación con evidencia de pérdida del número de copias o pérdida de heterocigocidad de <i>TP53</i>
SMD definidas morfológicamente			
SMD con bajo recuento de blastos (SMD-LB)	MO: < 5% SP: < 2%		

SMD hipoplásico (SMD-h) ‡	MO: < 5% SP: < 2%		
SMD con incremento de blastos (SMD-IB):			
- SMD IB 1	MO: 5-9% SP: 2-4%		
- SMD IB 2	MO: 10-19% SP: 5-19 % o presencia de bastones de Auer.		
- SMD con fibrosis (SMD-f)	MO: 5-19% SP: 2-19%		

*La detección de $\geq 15\%$ sideroblastos anillados puede sustituir la presencia de variantes en *SF3B1*

‡ Por definición, $\leq 25\%$ celularidad en MO, ajustado por edad

Adaptado de Khoury et al, 2022

• SMD con hallazgos citogenéticos definitorios

- **SMD-5q:** los criterios diagnósticos no han cambiado respecto a la clasificación OMS 2016, aceptando una alteración citogenética adicional, a excepción de *-7/7q-*, variantes en *SF3B1* o de *TP53* (no multi-*hit*).
- **SMD-SF3B1:** refleja la relación fenotipo-genotipo, ya que la presencia de variantes en *SF3B1* confiere un valor predictivo positivo para la presencia de SA del 98%. En el caso de ausencia de testeo molecular, aquellos pacientes con $\geq 15\%$ de SA pueden categorizarse bajo este subgrupo. Sin embargo, puede observarse un 10-20% de pacientes con SA que presentan variantes en otros genes, asociados a un pronóstico desfavorable.
- **SMD-biTP53:** el concepto de afectación bialélica en *TP53* incluye tanto las variantes de secuencia como las deleciones o aquéllas que sostienen el número de copia pero con pérdida de heterocigosidad, detectadas por técnicas de secuenciación (exones 4-11), citogenética, FISH y/o *arrays* (CGH o SNP). **La presencia de una biTP53 puede inferirse cuando el valor de la frecuencia alélica supera el 50%, y en el caso de que se observen ≥ 2 se denomina multi-*hit*. Las SMD-biTP53 se asocian a la presencia de cariotipos complejos (91%, preferentemente afectando los cromosomas 5q-, *-7/7q-* y 17p-) y a un pronóstico muy desfavorable**, independiente de su origen *de novo* o secundario.

• SMD definidos morfológicamente

Se mantienen los cortes en los % de blastos respecto a la clasificación previa. Se dividen en:

- **SMD-LB:** SMD con bajo recuento de blastos. Blastos: MO < 5 y SP: < 2%.
- **SMD-h:** $\leq 25\%$ celularidad en MO, ajustado por edad. Blastos: MO < 5 y SP < 2%. (ver SMD-h)
- **SMD IB:** SMD con incremento de blastos. Este grupo incluye:
 - **SMD IB1:** SMD con incremento de blastos tipo 1. Blastos MO 5-9% y SP 2-4%.
 - **SMD IB2*:** SMD con incremento de blastos tipo 2. Blastos MO 10-19%, SP 5-19% o presencia de bastones de Auer.
 - **SMD-f: SMD con mielofibrosis.** Incluida por primera vez en la clasificación la OMS. Requiere blastos en MO: 5-19% y 2-19% en SP. No se han detallado otras especificaciones hasta el momento.

*En cuanto a los pacientes con SMD-IB2 se recomienda la evaluación de variantes genéticas características de las LMA con finalidades diagnóstico-terapéuticas.

2. Clasificación SMD propuesta por ICC 2022 (Tabla 11).

Miembros de comités de asesoramiento clínico que fueron parte de la versión de la OMS de 2016 se escindieron y se congregaron en un Consorcio Internacional, avalado por la Sociedad de Hematopatología (SH) y la Sociedad Europea de Hematopatólogos (EAHP).

ICC sostiene:

- la denominación de la patología como síndromes mielodisplásicos.
- la importancia de los hallazgos displásicos de acuerdo al número de linajes afectados.
- la mayoría de las características que se describían en la versión original de la OMS 2016 para los subtipos SMD-del(5q) y con exceso de blastos tipo 1.

ICC modifica:

- el subtipo SMD inclasificable original de la versión de la OMS de 2016 definido por la presencia de citopenias y hallazgos citogenéticos característicos en ausencia de displasia queda reclasificado dentro de la CCUS.
- sólo quedan clasificados como SMD-*SF3B1* aquéllos que presentan la mutación.
- las entidades con *TP53* afectado, ya sea en un alelo o en varios con un VAF > 10%, quedan excluidos de la clasificación, conformando el grupo de neoplasias mieloides con *TP53* mutado (Tabla 12).
- aunque sostiene el límite de 20% de blastos a fin de establecer el criterio de LMA, el énfasis en establecer el subtipo SMD/LMA es controvertido.

Tabla 11. Clasificación SMD ICC 2022

Clasificación	Líneas displásicas	Cito-penias	Citosis ^b	Blastos		Hallazgos citogenéticos ^c	Mutaciones
				SP	MO		
SMD con del(5q) [SMD-del5q]	≥1 ^a	≥1	Trombocitosis premitida	<2% ^d	<5%	5q- aislada o cualquier otra excepción de -7/7q-	Cualquiera, excepto multi-hit en <i>TP53</i> ^e
SMD con <i>SF3B1</i> mutado (SMD- <i>SF3B1</i>) ^h	≥1 ^a	≥1	0	<2%	<5%	Cualquier hallazgo a excepción de 5q-, -7/7q-, anorm3q26 o cariotipo complejo	<i>SF3B1</i> (≥10% VAF), excluye multi-hit en <i>TP53</i> ^e o <i>RUNX1</i>
SMD-NOS Sin displasia	0	≥1	0	<2% ^d	<5%	-7/7q- o cariotipo complejo	Cualquiera a excepción de <i>SF3B1</i> (≥10% VAF) o multi-hit en <i>TP53</i> ^e
SMD-NOS-DU con displasia en una línea	1	≥1	0	<2% ^d	<5%	Cualquier hallazgo a excepción de los criterios de SMD-del(5q)	Cualquier excepción de multi-hit en <i>TP53</i> [§] y sin criterios de SMD- <i>SF3B1</i>
SMD-NOS-DM con displasia multilínea	≥2	≥1	0	<2% ^d	<5%	Cualquier hallazgo a excepción de los criterios de SMD-del(5q)	Cualquier excepción de multi-hit en <i>TP53</i> ^e y sin criterios de SMD- <i>SF3B1</i>
SMD con exceso de blastos (SMD-EB)	≥1 ^a	≥2	0	2 ^d -9% ^f	5-9% ^f	cualquier alteración citogenética	cualquiera a excepción de multi-hit en <i>TP53</i> ^e
SMD/LMA ^f	≥1 ^a	≥1	0	10-19%	10-19%	cualquier alteración citogenética a excepción de las definitivas de LMA ^g	Cualquiera a excepción de las asociadas a LMA ^g o <i>TP53</i>

a.: Aunque la displasia se suele observar como una característica típica, no es requerida.

b. Citosis: recuentos de glóbulos blancos sostenidos ≥ 13x10⁹/L, monocitosis (≥ 0,5x10⁹/L y > 10% del total de los leucocitos) o plaquetas ≥ 450x10⁹/L. La trombocitosis es permitida en al SMD-del(5q) o en cualquier subtipo con SMD con inv(3) o t(3;3).

c. Excluye los re-arreglos BCR:: *ABL1* y cualquier otro reordenamiento asociado con las neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y genes de fusión tirosina-quinasa, aun en el contexto de citopenia.

d. Aunque el límite de 2% en SP lo reclasifica en SMD-EB, la presencia de 1% en SP confirmada en 2 ocasiones separadas también califica como SMD-EB.

e. Una actualización posterior menciona también *TP53* VAF > 10%

f. En pacientes < 18 años los puntos de corte para los SMD-EB son 5% a 19% en MO y 2% a 19% en SP y la entidad LMA/SMD no aplica.

g. *PML::RARA* y rearrreglos *RARA* variantes, *RUNX1::RUNX1T1*, *CBFB::MYH11*, *MLLT3::KMT2A* y rearrreglos *KMT2A* variantes, *DEK::NUP214*, rearrreglos *MECOM*, mutaciones en *NPM1* y *CEBPA* que afecten el dominio bZIP, permiten el diagnóstico de LMA con $\geq 10\%$ MO o SP. Ver capítulo de LMA.

h. La detección de $\geq 15\%$ sideroblastos en anillo no sustituye la presencia de variantes en *SF3B1*, y en ese caso, quedarían clasificados como SMD-NOS de acuerdo a la presencia de displasia acompañante sin tener en consideración el % de sideroblastos en anillo.

Adaptado de Arber et al., y Orazi et al. 2022

Neoplasias mieloides con *TP53* mutado (Tabla 12)

Esta categoría comprende las SMD con afectaciones múltiples de *TP53* (al menos 2), los SMD/LMA y las LMA con, al menos, una afectación con un VAF > 10%.

En el subtipo SMD-*TP53*, la presencia de cariotipos complejos debe asociarse con al menos una variante en *TP53* > 10% VAF, aún en presencia de la del(17p). La presencia de una única alteración en *TP53* se asocia con pronóstico menos adverso. Este subtipo iguala la presencia de blastos en SP y MO estableciendo el rango entre 0-9%. Las connotaciones en el pronóstico de variantes en bi- o multi-hit se especifican en la clasificación de la OMS.

En los subtipos con incremento de blastos SMD/LMA o LMA se acepta una única variante con un VAF > 10%.

Tabla 12. Clasificación ICC 2022 para neoplasias mieloides con *TP53* mutado

Clasificación	Citopenias	Blastos	Características Genéticas
		SP/MO	
SMD con <i>TP53</i> mutado	Cualquiera	0-9%	Mutaciones multi-hit en <i>TP53</i> ^a o 1 mutación con VAF >10% y cariotipo complejo, usualmente con pérdida de 17p ^b
SMD/LMA con <i>TP53</i> mutado	Cualquiera	10-19%	Cualquier mutación somática con VAF >10%
LMA con <i>TP53</i> mutado	No requerido	$\geq 20\%$	Cualquier mutación somática con VAF >10%

Adaptado de Arber et al., 2022

a: Definido como 2 mutaciones diferentes que afecten *TP53* (cada una con un VAF > 10%) o una única mutación con (1) delección del 17p en el cariotipo, (2) VAF > 50%; o (3) pérdida de heterocigidad (LOH) sin pérdida del número de copias en el 17p.

b: Si la información de LOH para el locus de *TP53* no se encuentra disponible.

Neoplasias mieloides secundarias/SMD secundarias

La OMS 2022, propone agrupar en esta categoría a aquellas neoplasias mieloides (SMD, NMP, LMA) que surgen en el contexto de ciertos factores predisponentes conocidos.

En el marco de las SMD se clasifican en:

- **SMD post terapia citotóxica (SMD pCT):** de importancia clínica debido a la sobrevida prolongada de los pacientes que recibieron previamente quimioterapia y/o radioterapia a campo extendido para el tratamiento de patologías malignas. Se asocian a mutaciones bialélicas de *TP53* (“multi hit”) y menos frecuentemente a *PPMID* y tienen mal pronóstico.

Si la exposición fue a drogas alquilantes (ciclofosfamida, busulfán, melfalán), o radioterapia extendida, el efecto sería dosis dependiente y el período de latencia se estima en 5-10 años. Se asocian a delecciones de los cromosomas 5 y 7 y a cariotipos complejos. Cuando la exposición fue a inhibidores de topoisomerasas, el período de latencia es corto, con evolución a LMA, generalmente sin fase mielodisplásica. Se

relaciona con alteraciones citogenéticas balanceadas, especialmente cromosoma 11q23.

- **SMD con predisposición germinal:** surgen de individuos con condiciones genéticas que incrementan el riesgo de patología mielóide maligna. Es importante evaluar antecedentes familiares y brindar asesoramiento genético familiar (ver sección Neoplasias mieloides línea germinal).

- Las neoplasias mieloides (SMD, SMD/NMP y LMA) post terapia citotóxica (MN-pCT) requieren un diagnóstico completo; el término reemplaza a “relacionado con la terapia”.
- La exposición a los inhibidores de PARP1 se agrega como un criterio de calificación para NM-pCT. Se excluye al metotrexato.
- El marco de diagnóstico para la neoplasia mielóide asociada con la predisposición de la línea germinal se reestructura. Puede requerir cambios, de acuerdo con nuevos descubrimientos.

Neoplasias mieloides con predisposición en línea germinal.

Estos síndromes son raros y contribuyen a < 5% de todos los casos con SMD o LMA.

En caso de observarse mutaciones asociadas a estos síndromes en muestras provenientes de sangre periférica o médula ósea con una frecuencia alélica cercana al 50% o superior, se recomienda la confirmación en otro tejido de diferente origen embrionario, como, por ejemplo, piel o mucosa yugal.

Algunos de estos pacientes suelen pasar desapercibidos al aplicar los algoritmos usuales de diagnóstico.

Las mutaciones pueden aparecer *de novo* o ser heredadas. Se definen como familiares cuando dos o más miembros relacionados de una familia poseen antecedentes de SMD o LMA.

Las familias pueden mostrar variaciones en el fenotipo de la enfermedad, períodos de latencia y penetrancia de los portadores.

Hasta el momento, a pesar de la utilización de paneles o análisis de exomas, en alrededor del 50% de las familias no ha podido ser identificada la lesión genética causal.

Se recomienda asesoramiento genético familiar con médicos genetistas especializados y la selección cuidadosa de los donantes en caso de indicación de aloTCPH.

El diagnóstico debe sospecharse en pacientes con:

- historia personal de múltiples cánceres.
- antecedente de larga evolución de trombocitopenia, propensión a sangrado o macrocitosis.
- pariente en primer o segundo grado con un tumor sólido relacionado a predisposición germinal (Ej: sarcoma, cáncer de mama a temprana edad o tumor cerebral).
- uñas anormales o pigmentación de la piel, leucoplaquia oral, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad hepática inexplicable, linfedema, infecciones atípicas, inmunodeficiencia, baja estatura, entre otros (en el paciente o en un familiar en primera o segundo grado).

Los genes más frecuentemente afectados son: *ANKRD26*, *DDX41*, *GATA2* y *RUNX1*.

Los síndromes pueden dividirse en tres grupos:

1. Sin desorden pre-existente ni disfunción orgánica

- **CEPBA:** se hereda una copia mutada, posee una penetrancia casi completa, en estado bialélico el pronóstico es favorable.
- **DDX41:** <0,7% de las neoplasias mieloides, existe un subgrupo significativo de mutaciones bialélicas, mediana de edad de 62 años, alta penetrancia, leucopenia con MO hipocelular y displasia eritroide, pronóstico desfavorable.

2. Acompañando un desorden plaquetario pre-existente

Suelen presentar sangrados fuera de relación a su recuento plaquetario o requerir transfusiones frente a una intervención quirúrgica.

- **RUNX1:** autosómico dominante, presentación clínica y afectación de la función plaquetaria variable, la agregación plaquetaria *in vitro* suele estar afectada, con una penetrancia del 44% y una edad al diagnóstico de SMD/LMA de 33 años.
- **ANKRD26:** autosómico dominante, trombocitopenia moderada por afectación de en la formación de pro-plaquetas, la agregación plaquetaria *in vitro* suele ser normal y los niveles de TPO elevados.
- **ETV6:** autosómico dominante, trombocitopenia variable con plaquetas de tamaño normal, megacariocitos

hiposegmentados y moderada diseritropoyesis.

3. Asociado con la disfunción de otro órgano u otras alteraciones fenotípicas no hematológicas

- **GATA2**: es un factor de transcripción que regula la hematopoyesis, la autoinmunidad, la inflamación y el desarrollo. La mediana de presentación es 20 años, 64% con infecciones, 21% con SMD/LMA y 9% linfedema. Se asocia a monosomía 7 o +8, MO hipocelular y displasia multilínea, incremento de la fibrosis reticulínica y el 70% evoluciona a SMD/LMA, a una edad mediana de 29 años.
- Asociado a un síndrome de falla medular hereditario, desórdenes de la biología de los telómeros (anemia de Fanconi, disqueratosis congénita, síndrome de Noonan, neurofibromatosis, síndrome de Down, entre otros -ver capítulo correspondiente-).

Nivel de evidencia: 2A.

Neoplasias mielodisplásicas hipoplásicas (SMD-h)

Representan entre el 10%-15% de las SMD.

La OMS 2022 la reconoce como un subtipo definido morfológicamente con celularidad medular $\leq 25\%$ ajustado a la edad (celularidad $< 30\%$ en < 60 años y $< 20\%$ en ≥ 60).

El diagnóstico diferencial con fallos medulares es un desafío. Implica identificar:

- displasia megacariocítica.
- displasia granulocítica severa.
- sideroblastos en anillo $>5-15\%$.
- incremento de blastos CD34+. Por morfología blastos en MO < 5 y SP $< 2\%$.
- fibrosis medular.
- alteraciones citogenéticas (excepto trisomía 8, frecuente en AA). Se recomienda realizar FISH para cromosomas 3, 5 y 7, ya que la hipocelularidad puede hacer que el CTG falle.
- alteraciones moleculares: menor frecuencia de *RUNX1*, *ASXL1*, *DNMT3A*, *EZH2* y mutaciones de *TP53* que los pacientes con médula ósea hiper o normocelular (tabla 13).

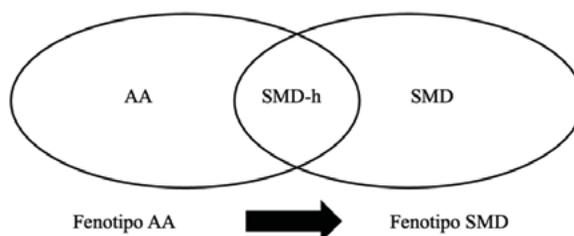
La diseritropoyesis leve/aislada no puede utilizarse como criterio diagnóstico, ya que es muy frecuente en AA.

En pacientes jóvenes se deben descartar fallos medulares congénitos.

Se postulan diferentes subtipos o síndromes de superposición no reconocidos por la OMS (Figura 1).

En la práctica clínica, la identificación del fenotipo predominante de SMD-h podría ayudar a seleccionar el tratamiento (terapias similares a AA o SMD). En la tabla 14 se resumen las características más relevantes para el diagnóstico diferencial con SMD normo/hipercelular riesgo bajo y AA.

Figura 1. Fenotipos propuestos de SMD-h.



Modificado de Fatizzo, B. *Cancers* 2021, 13, 132.

Tabla 13. Comparación perfil CTG/molecular en SMD, SMD-h y AA

Mutaciones	SMD normo/ hipercelular	SMD-h	AA
Alteraciones citogenéticas	++	+/-	raro
Tipo de alteración citogenética	Riesgo alto a bajo	Mayormente riesgo bajo	Mayormente riesgo bajo
Mutaciones somáticas	++	+/-	+/-
Mutaciones somáticas VAF	+++	++	+
Tipo de mutación somática			
<i>SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2</i>	+++	+	+/-
<i>ASXL1, EZH2, KDM6A</i>	++	+	+/-
<i>STAG2</i>	+	+/-	raro
<i>TP53</i>	+	+/-	raro
<i>CBL, FLT3, JAK2, KIT, NRAS, KRAS</i>	+/-		
<i>RUNX1, CEBPA, ETV6, GATA2, NPM1</i>	<i>RUNX1</i> =/+++ otros=+/-	+/-	raro
Mutaciones germinales patogénicas	-	+/-	+

Modificado de Fatizzo, B. *Cancers* 2021, 13, 132.

Tabla 14. Comparación semicuantitativa de hallazgos clínicos y de laboratorio en SMD normo/hipercelular, SMD-h y AA

Características	SMD normo/hipercelular	SMD-h	AA
Mediana de edad	+++	++	+/-
Relac. masculino/femenino	>1	=	=<1
Sangrado	+/-	+	++
Dependencia transfusional	+/-	+	++
Infecciones	+/-	+/-	++
Citopenias y macrocitosis	+	++	++
LDH	+/-	+	++
Blastos en MO	+/+	--	--
Alt.CTG/moleculares	++	+/-	raro
Clon HPN	+/-	+	++
Clon LGG	+	++	+/-
Autoinmunidad	-	++	+/-
Evolución LMA	+	+/-	-
Supervivencia	--	+/-	+/-

AA: aplasia medular adquirida. CTG: citogenéticas. HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna. LGG: linfocitos grandes granulares. Modificado de Fatizzo, B. *Cancers* 2021, 13, 132.

Sistemas de predicción de riesgo

1. IPSS-R (IPSS Revisado).

Se basó en la evaluación de 7012 pacientes y define 5 grupos de riesgo. Utiliza las mismas variables del IPSS pero subdivididas en más categorías de acuerdo a la profundidad de las citopenias, porcentaje de blastos y 5 grupos para el cariotipo. Este sistema de predicción es importante para evaluar el pronóstico de pacientes adultos con SMD primarias no tratadas. Excluye a los pacientes con leucocitos > 13x10⁹/L o

RAN > 8x10⁹/L (Tablas 15 y 16).

Tabla 15. IPSS-R. Puntaje de las variables pronósticas incluidas

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

Riesgo citogenético*:

Muy bueno: *del(11q), -Y*

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

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

Alto: *-7, rearrreglos (3q), 2 alteraciones que incluyan -7/del(7q) Cariotipos complejos (= 3 alteraciones citogenéticas).*

Muy alto: *Cariotipos complejos (> 3 alteraciones citogenéticas).*

Tabla 16. Sobrevida y probabilidad de transformación leucémica según IPSS-R

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

LMA: leucemia mieloide aguda; NA: no alcanzada. Nivel de evidencia: 1A y 2A

2. IPSS-M (IPSS Molecular)

Este modelo pronóstico clínico-molecular se basó en el análisis de muestras de 2957 pacientes con SMD para detectar mutaciones en 152 genes. El IPSS-M proporciona una lista enfocada de 31 genes, además de considerar variables clínicas (porcentaje de blastos en MO, nivel de hemoglobina, recuento de plaquetas) y las categorías citogenéticas del IPSS-R. Se discriminan seis categorías de riesgo. El IPSS-M mejoró la discriminación pronóstica con respecto al IPSS-R y fue aplicable tanto para SMD primarios como relacionados con la terapia. Se excluyen los pacientes con características proliferativas.

En la tabla 17 se ven las mutaciones genéticas relevantes consideradas por el IPSS-M y enlace para el uso de la calculadora virtual.

Tabla 17. Mutaciones genéticas relevantes consideradas por IPSS-M

Genes con efecto principal (n=16) ¹	Genes residuales (n=15) ²
<i>TP53^{multi-hit}</i>	<i>BCOR</i>
<i>MLLPTD</i>	<i>BCORL1</i>
<i>FLT3</i>	<i>CEBPA</i>
<i>SF3B1^{5q}</i>	<i>ETNK1</i>
<i>NPM1</i>	<i>GATA2</i>
<i>RUNX1</i>	<i>GNB1</i>
<i>NRAS</i>	<i>IDH1</i>
<i>ETV6</i>	<i>NF1</i>
<i>IDH2</i>	<i>PHF6</i>
<i>CBL</i>	<i>PPM1D</i>
<i>EZH2</i>	<i>PRPF8</i>
<i>U2AF1</i>	<i>PTPN11</i>

<i>SRSF2</i>	<i>SERBP1</i>
<i>DNMT3A</i>	<i>STAG2</i>
<i>ASXL1</i>	<i>WT1</i>
<i>KRAS</i>	
<i>SF3B1^a</i>	
Calculador IPSS-M: https://mds-risk-model.com	

¹ En orden de riesgo adverso ponderado estadísticamente.² Sólo para cuantificación numérica. **SF3B1^{5q}** = **SF3B1** con mutación aislada del(5q) o con aberración adicional excluyendo 7/del(7q). **SF3B1^a** = **SF3B1** sin co-mutación en *BCOR*, *BCORL1*, *RUNX1*, *NRAS*, *STAG2*, *SRSF2* o *del(5q)*.

A continuación se describen las diferencias entre ambos modelos pronósticos (Tabla 18).

Tabla 18. Comparación entre IPSS-R e IPSS-M

Características incluidas	IPSS-R	IPSS-M
LMMC	con GB < 13 x 10 ⁹ /L	con GB < 13 x 10 ⁹ /L
SMD 2° a tratamiento	NO	SÍ
Con tratamiento para SMD previo	NO	NO
Grado de citopenia	Categorías por cada citopenia	Variables continuas (no tiene en cuenta la neutropenia)
Grupos por cariotipo	5: (muy bueno, bueno, intermedio, pobre y muy pobre)	Ídem IPSS-R
Mutaciones somáticas	NO	SÍ
Casos pediátricos	NO	NO

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

Nivel de evidencia: 2 A

Tratamiento

La terapéutica debe ser individualizada para cada paciente, teniendo en cuenta la edad, estado funcional, comorbilidades y el grupo de riesgo de la SMD.

Tratamiento de SMD bajo riesgo

Definimos SMD de bajo riesgo a aquellos pacientes con IPSS-R muy bajo, bajo o intermedio con puntaje $\leq 3,5$ 0 IPSS-M muy bajo, bajo y moderado bajo
Este grupo tiene una supervivencia > 3 años con baja probabilidad de transformación a LMA.

El objetivo del tratamiento consiste en mejorar las citopenias responsables de los síntomas. Hasta la fecha, ningún tratamiento ha demostrado un incremento de la supervivencia global en este grupo de pacientes.

1. Recomendaciones para el tratamiento de la anemia

La anemia es la citopenia más frecuente. La decisión de iniciar tratamiento debe ser evaluada en forma individual en función de la repercusión clínica sobre el paciente.

1.1 Soporte transfusional: los criterios transfusionales no dependen de un valor preestablecido de hemoglobina, sino de las manifestaciones clínicas y de las comorbilidades. Se recomiendan productos

leuco-depletados e irradiados.

Nivel de evidencia: 2A

1.2 Agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs):

Para indicar AEEs se debe utilizar el modelo predictivo de respuesta que incluye la dependencia transfusional (≥ 2 concentrados de GR/mes) y los niveles de eritropoyetina endógena (EPO) ≥ 500 UI/L. No se recomienda usar AEEs en pacientes con estos 2 factores adversos. Las tasas de respuestas son variables, 30-60% según las series.

- **Eritropoyetina recombinante humana alfa (EPOr):** dosis de 40.000-80.000 UI/semana subcutánea (SC) administrada 1 vez por semana o repartidas en 2 o 3 dosis. EPOr fue probada por ANMAT en junio de 2019 para el tratamiento de la anemia en SMD de bajo riesgo.
- **Darbepoetina (DPO):** dosis única de 300 mcg/semana SC. No se encuentra disponible en Argentina.

Nivel de evidencia: 2A

La evaluación de la respuesta eritroide a los AEEs se debe realizar a las 12 semanas (ver criterios de respuesta en anexo). En caso de respuesta eritroide, se debe ajustar la dosis o frecuencia, si fuera necesario, con el objetivo de obtener valores estables de Hb en 12 g/dL. Continuar tratamiento hasta pérdida de la independencia transfusional.

En caso de falta de respuesta se sugiere añadir filgrastim 300 mcg semanales durante 8 semanas adicionales.

1.3 Luspatercept (LUSP): es un agente madurativo de la eritropoyesis. Fue aprobado por ANMAT en febrero 2023 para el tratamiento de la anemia en pacientes adultos con SMD de riesgo muy bajo, bajo o intermedio con sideroblastos en anillo (SMD-SA) y anemia refractaria con sideroblastos en anillo y trombocitosis (SMD/NMP-SA-T) con falla a un AEE que requiere 2 o más unidades GR durante 8 semanas.

Esquema terapéutico: dosis inicial de 1 mg/kg SC cada 3 semanas, pudiendo aumentar a 1.33 mg/kg y 1.75 mg/kg según respuesta (ver anexo esquemas terapéuticos y respuesta). Los eventos adversos incluyeron fatiga, diarrea, astenia, hipertensión arterial, náuseas y mareos que disminuyen con el tiempo.

1.4 Lenalidomida (LEN)

- **Pacientes con SMD 5q- con dependencia transfusional:** LEN es de elección en pacientes con delección 5q- que tienen anemia sintomática y/o dependencia transfusional con baja probabilidad de respuesta a EPO o en los que haya fracasado este tratamiento. Esquema: 10 mg/día durante 21 días. Ciclos cada 28 días. El tratamiento debe mantenerse por un mínimo de 3 ciclos antes de considerar su suspensión, y en ausencia de respuesta, no debe prolongarse más allá de 4 ciclos. La duración del tratamiento en los pacientes respondedores es indefinida y se continúa hasta fallo de respuesta o progresión. Los eventos adversos más importantes fueron neutropenia y trombocitopenia severa.

La toxicidad hematológica requiere ajuste de dosis. No se recomienda iniciar LEN con RAN $< 0,5 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $< 50 \times 10^9/L$. También debe controlarse la función renal.

En caso de pérdida de respuesta se debe descartar progresión de la enfermedad y presencia de *TP53* mutado.

La presencia de *TP53* mutado se asocia a menores tasas de respuestas eritroides y citogenéticas con impacto negativo en SLE y SG por mayor riesgo de transformación leucémica. Se sugiere un monitoreo estricto de estos pacientes.

Nivel de evidencia: 1A

- **SMD no 5q-:** estudios fase 3 randomizados demostraron tasas de respuestas eritroides del 26%. Podría considerarse ante la dependencia transfusional con falla a AEEs.

El esquema LEN+ EPOr podría mejorar la respuesta en este grupo de pacientes. Ambas indicaciones son fuera de prospecto.

Nivel de evidencia: 2ª

1.5 Agentes hipometilantes (HMA)

- **Azacitidina (AZA) SC/EV**

Podría considerarse en pacientes con SMD BR sin respuesta a EPOr, o SMD 5q- sin respuesta a LEN. Ade-

más de la dosis recomendada en SMD AR de 75 mg/m² x 7 días, el esquema de 5 días parece una opción razonable en este grupo de pacientes. El manejo global de AZA es el mismo que en los pacientes de AR. Se reportaron tasas de respuesta entre 30-47% con una duración ≤ 10 meses.

Nivel de evidencia: 2A

- **Decitabine/cedazuridina:** tratamiento oral. Se encuentra aprobado por la FDA para pacientes con SMD riesgo bajo, intermedio y alto Y LMMC. No disponible en Argentina.

1.6 Recomendaciones sobre el tratamiento inmunosupresor (TIS)

Este tratamiento se encuentra en un área de controversia.

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

El esquema se basa en el uso de globulina anti-timocítica (ATG) asociada o no a ciclosporina (podría considerarse el agregado de eltrombopag). Este tratamiento es complejo, con altas tasas de complicaciones, por lo que únicamente debe ser administrado en centros con experiencia (ampliar TIS capítulo aplasia medular adquirida).

Recordar que los pacientes jóvenes con SMD con hipoplasia severa deben recibir aloTCPH como primera línea de tratamiento y considerar TIS para pacientes no aptos para aloTCPH.

Nivel de evidencia: 2B.

2. Tratamiento quelante del hierro en SMD

Candidatos:

- pacientes que reciben soporte transfusional periódico y tienen una expectativa de vida superior a un año.
- pacientes en plan de trasplante hematopoyético.

El objetivo del tratamiento es mantener niveles de ferritina que no generen daño visceral.

El inicio debe ser temprano, una vez establecida la dependencia transfusional, y/o presencia de ferritina >1000 ng/mL con IST (índice de saturación de transferrina) > 60%, con el objetivo de mantener la ferritina <1500 ng/mL y el hierro hepático (medido por resonancia magnética) < 7 mg/gr (± 100 μmol/gr).

El **deferasiroxi** es el fármaco de elección, ya que es un quelante oral eficaz, que tiene un perfil tóxico renal y digestivo bien conocido, y existe amplia experiencia clínica en su uso:

- **esquema nueva formulación:** la dosis de inicio recomendada es de 14 mg/kg/d con ferritina >1.000 ng/mL, incrementando dosis (14-21 mg/kg/d), según tolerancia y control de la sobrecarga. Un inicio con dosis menores (7 mg/kg/d) y escalamiento posterior de dosis puede conseguir una mejor tolerancia digestiva y buena adherencia.
- **esquema formulación antigua de tabletas dispersables:** 20-30 mg/kg/d con ferritina > 1000 ng/mL, ajustándola según los valores de ferritina, hierro hepático (RM) y la tolerancia. Si ferritina entre 500-1000 ng/mL y el hierro hepático controlado, se sugiere 10-20 mg/kg/día y considerar su suspensión temporal si la ferritina es < 500 ng/mL y el hierro hepático está controlado. El estudio TELESTO mostró una mayor supervivencia libre de eventos en pacientes quelados sin diferencias significativas en la SG.

Se recomienda controlar los valores de creatinina y el perfil hepático mensual, vigilar la aparición de toxicidad cutánea o digestiva (síntomas gastrointestinales y hemorragia digestiva). Valores de depuración de Cr <40 ml/min no deben recibir quelación. Realizar evaluación audiométrica y oftalmológica pre tratamiento, y luego anualmente.

Nivel de evidencia: 1A

3. Recomendaciones para el manejo de la neutropenia en SMD BR

No se deben emplear antibiótico profilaxis ni filgrastim en pacientes con neutropenia aislada. El filgrastim estaría indicado en neutropenia con sepsis severa. Nivel de evidencia 2A.

4. Recomendaciones para el manejo de la trombocitopenia en SMD BR

- Transfusión de plaquetas: debe ser restrictivo, debido al riesgo de alosensibilización y refractariedad plaquetaria. No hay una cifra umbral de plaquetas para indicar las transfusiones plaquetarias, éstas se realizan en presencia de sangrado o de factores de riesgo para el mismo.

Nivel de evidencia 2A.

- El uso de agentes trombopoyéticos (eltrombopag y romiplostim): no se recomienda fuera de ensayos clínicos. Ambos mostraron eficacia, y podrían considerarse en pacientes con trombocitopenia severa, con menos del 5% de blastos en MO y con compromiso de vida por la localización del sangrado. Indicación fuera de prospecto.

Nivel de evidencia: 2B.

- Los agentes antifibrinolíticos (ácido aminocaproico y ácido tranexámico) pueden ser considerados como soporte en sangrados con refractariedad plaquetaria.

Nivel de evidencia: 2B

A la fecha no existe un tratamiento demostrado efectivo y aprobado en pacientes con SMD de bajo riesgo recaídos o refractaros a HMA, en estos casos se sugiere ingresar al paciente a un ensayo clínico o considerar la posibilidad de trasplante alogénico hematopoyético en pacientes aptos.

5. Indicaciones de trasplante hematopoyético en SMD bajo riesgo

Se recomienda que todos los pacientes hasta 70-75 años con SMD tengan una consulta de trasplante y realizar el HLA del paciente y familiares donantes al momento del diagnóstico. La búsqueda de donante no relacionado no se recomienda inicialmente en pacientes que no irán rápidamente a un trasplante.

Si bien el trasplante no es una opción de primera línea, debe considerarse en casos seleccionados.

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

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

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

En aquellos pacientes sin cariotipo desfavorable y sin aumento de blastos, la presencia de ciertas alteraciones moleculares de peor pronóstico (*TP53*, *ETV6*, *NRAS*, *ASXL1* y *EZH2*) también indicaría la necesidad de considerar trasplante.

Nivel de evidencia: 2B.

Tratamiento SMD de alto riesgo

Se consideran de riesgo alto pacientes con:

- IPSS-R (intermedio, alto y muy alto) con puntuación >3,5.
- IPSS-R de riesgo intermedio con puntuación ≤ 3,5 con 1 o más de las siguientes características:
 - anomalía citogenética del grupo de riesgo citogenético alto o muy alto del IPSS-R.
 - cifra de plaquetas <30 × 10⁹/L.
 - cifra de neutrófilos <0,5 × 10⁹/L.
 - presencia de mielofibrosis densa y difusa, con o sin formación de colágeno (grados 2-3 de la OMS).
 - mutación somática de TP53.
- IPSS-M moderado alto, alto y muy alto.

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

Objetivos del tratamiento

Prolongar supervivencia, retrasar la progresión a LMA y mejorar la calidad de vida.

1. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (aloTCPH)

El aloTCPH es la única opción terapéutica con fines curativos, y debe ser considerado como primera opción terapéutica en todo paciente en buen estado general hasta 70-75 años. En pacientes candidatos realizar la consulta temprana al diagnóstico con equipo de trasplante y el trasplante lo antes posible. El trasplante alogénico demostró ventaja en sobrevida global comparado con el uso de hipometilantes en un estudio que incluyó pacientes con IPSS intermedio-2 o alto.

Se deberá valorar al paciente según estado funcional, índice de comorbilidades (recomendado el HCT-CI) e iniciar estudios de histocompatibilidad (tipificación HLA) del paciente y potenciales donantes familiares y búsqueda de donante no relacionado.

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

- porcentaje de blastos MO (>10%)
- patrón evolutivo de la enfermedad
- tiempo de demora para realizar el trasplante
- intensidad del acondicionamiento

(Consultar capítulo de Trasplante)

Nivel de evidencia: 2 A

En pacientes con R-IPSS intermedio: en general está indicado realizar trasplante, especialmente en presencia de alteraciones genéticas o moleculares de alto riesgo o más de 5% de blastos en médula ósea o presencia de citopenias (plaquetas <30 x10⁹/L, neutrófilos < 0.5x10⁹/L) o fibrosis en médula ósea grado 2-3.

2. Tratamiento hipometilante (HMA).

Es la primera opción de tratamiento en pacientes de alto riesgo no candidatos a aloTPH. Existen 2 drogas aprobadas por ANMAT para SMD:

- **azacitidina (AZA):** 75mg/m²/día por 7 días cada 28 días SC o EV. También pueden emplearse esquemas alternativos: 5 días, consecutivos, pausa de 2 días y 2 días adicionales, o la utilización de la dosis total correspondiente administrada en 5 días consecutivos.
- **decitabina (DAC):** 20 mg/m²/día por 5 días, cada 28 días administrada en forma EV.

A pesar de que ambas drogas logran tasas de respuesta similares, sólo la AZA ha demostrado mejoría en la sobrevida en estudios randomizados. El beneficio en la sobrevida se observa no sólo en pacientes que logran remisión completa (RC), sino también en aquéllos con respuesta parcial (RP) o mejoría hematológica (MH).

El tiempo estimado de tratamiento con HMA es hasta progresión de enfermedad.

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

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

Efectos adversos.

- 1) Hematológicos: las citopenias son frecuentes, sobre todo en los dos primeros ciclos. Se aconseja no disminuir la dosis ni retrasar los ciclos iniciales, lo cual podría disminuir la efectividad del tratamiento. Si persisten las citopenias reevaluar el paciente, si estas son por mielotoxicidad, se podría considerar un ajuste de dosis.
- 2) No hematológicos: reacción en el sitio de la inyección. Se aconseja separar las inyecciones más de 2 cm, no superar los 4 cm³ por inyección y aplicar cremas con anti-inflamatorios no esteroides. En caso de efectos adversos puede darse endovenoso.

Nivel de evidencia: 2A.

Monitoreo del tratamiento

- Hemograma semanal, con los primeros ciclos y luego cada 15 días.
- Controles de la función renal y hepática al comienzo de cada ciclo.
- Medulograma a los 6 y 12 meses y frente a sospecha de progresión de enfermedad.
- Ver criterios de repuesta en anexo.

3. Quimioterapia intensiva.

Es una estrategia para disminuir la masa tumoral previa al trasplante en pacientes jóvenes. El tratamiento de inducción estándar para LMA combinando citarabina y antraciclinas es una opción, logrando un porcen-

taje de RC de 30-50%, de corta duración, con una mortalidad en inducción de 20-40%. Los pacientes con cariotipo normal y jóvenes tienen mayor posibilidad de obtener RC y mayor supervivencia.

Nivel de evidencia: 2A.

4. Fallo a HMA: incluye a un grupo de pacientes con un pronóstico pobre (supervivencia estimada de 4-6 meses). Considerar el ingreso a ensayo clínico o AtoTCPH en caso de ser candidato.

Anexo SMD: esquemas terapéuticos y criterios de respuesta

Agentes hipometilantes

→ Azacitidina

- Esquema tradicional: dosis 75mg/m²/día. Administración SC, por 7 días consecutivos. También puede administrarse EV.
- Esquema 5-2-2*: dosis 75mg/m²/día. Administración SC, por 5 días consecutivos (de lunes a viernes), descansa 2 días y completa esquema con 2 días consecutivos.
- Esquema alternativo en bajo riesgo: dosis 75mg/m²/día por 5 días SC.
- Todos los esquemas repiten ciclos cada 28 días.

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

→ Decitabina

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

Factores estimulantes hematopoyéticos

→ Eritropoyetina

- Dosis: 40.000-80.000 UI SC por semana (repartida en 1-3 dosis) de forma continua al menos durante 8 semanas para evaluar respuesta (ver criterios de respuesta eritroide)

→ Darbopoetina

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

→ **Filgrastim.** Tratamiento asociado a EPO. Dosis: 5 ug/Kg, 1-3 veces por semana.

Agente madurador de la eritropoyesis

→ Luspatercept

- Esquema terapéutico: dosis inicial de 1 mg/kg SC cada 3 semanas, pudiendo aumentar a 1.33 mg/kg y 1.75 mg/kg según respuesta.

Dosis recomendadas de luspatercept	
Dosis inicial	1 mg/kg cada 3 semanas
Incremento de dosis por respuesta inicial insuficiente	
DT-GR luego de al menos 2 dosis consecutivas (6 semanas) de 1 mg/kg	Incrementar dosis a 1,33 mg/kg cada 3 semanas
DT-GR luego de al menos 2 dosis consecutivas (6 semanas) de 1,33 mg/kg	Incrementar dosis a 1,75 mg/kg cada 3 semanas
Si no se reduce DT-GR luego de al menos 3 dosis consecutivas (9 semanas) de 1.75 mg/kg	Discontinuar tratamiento
Modificaciones de dosis según niveles de Hb o incremento rápido de Hb	
Si pre dosis Hb \geq 11.5 g/dL en ausencia de transfusiones	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Interrumpir tratamiento ▪ Reiniciar cuando Hb < 11g/dL

<p>Incremento de Hb > 2g/dL durante 3 semanas en ausencia de transfusiones y:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ la dosis actual es de 1,75 mg/kg ▪ la dosis actual es de 1,33 mg/kg ▪ la dosis actual es de 1 mg/kg ▪ la dosis actual es de 0,8 mg/kg ▪ la dosis actual es de 0,6 mg/kg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reducir la dosis a 1,33 mg/kg ▪ Reducir la dosis a 1 mg/kg ▪ Reducir la dosis a 0,8 mg/kg ▪ Reducir la dosis a 0,6 mg/kg ▪ Suspender el tratamiento
Suspensión de tratamiento si:	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ No experimenta una disminución en la carga de transfusión después de 3 dosis (9 semanas de tratamiento) al nivel de dosis máxima. ▪ Se produce una toxicidad inaceptable en cualquier momento. 	

DT: dependencia transfusional. GR: glóbulos rojos.

Inmunomoduladores

→ Lenalidomida

- Dosis: 10 mg/día VO por 21 días cada 4 semanas.
- Evaluación de respuesta luego de 3-4 ciclos.

Inmunosupresores (ver capítulo aplasia medular)

→ ATG (conejo)

- Dosis: 3,75 mg/Kg/día por 5 días.

→ Ciclosporina

- Dosis: 5 mg/Kg repartida en 2 dosis (cada 12 hs)
- Niveles séricos objetivo de CSA: 50-250 ng/mL.

Quelantes de hierro

→ Deferasirox tabletas dispersables

- Dosis: 20-30 mg/Kg VO. Tomar al menos 30 minutos antes de comer. Los comprimidos dispersables deben disolverse removiéndolos en un vaso de agua o jugo de naranja o de manzana (100 a 200 ml) hasta que se obtenga una suspensión fina. Los comprimidos no se deben masticar ni tragar enteros.

→ Deferasirox comprimidos recubiertos (nueva formulación)

- Dosis entre 7-21 mg/kg. Una toma diaria lejos de las comidas o con un alimento ligero.

Anexo: criterios de respuesta

Tipos de respuesta eritroide según el IWG 2018

1- Al momento del diagnóstico dividir a los pacientes en 3 grupos:

- a- no dependientes de transfusiones.
- b- carga transfusional baja: de 3 a 7 UGR en 16 semanas.
- c- carga transfusional alta: > 8 UGR en 16 semanas.

2- Criterios de evaluación de respuesta MH-E (mejoría hematológica eritroide):

- a- no dependientes de transfusiones. Aumento de 1.5 g/dl de Hb en un período de 8 a 16 semanas.
- b- carga transfusional baja: MH-E lograr la independencia transfusional en un período de 8-16 semanas.
- c- carga transfusional alta:
 - i: respuesta mayor: lograr la independencia transfusional en al menos un período de 8 semanas.
 - ii: respuesta menor: reducción en al menos el 50% de las transfusiones en un período de 16 semanas.

Tipos de respuesta según el IWG 2023 SMD RA

Los parámetros deben mantenerse al menos 4 semanas:

1. Remisión completa: a) médula ósea: < 5% de blastos, b) sangre periférica: Hb \geq 10 g/dL, plaquetas \geq $100 \times 10^9/L$, neutrófilos \geq $1,0 \times 10^9/L$, blastos 0%

2. RC equivalente. Paciente con < 5% de blastos al diagnóstico

- MO < 5% de blastos *(puede persistir la displasia).
- SP Hb < 10g/dL, plaquetas \geq $100 \times 10^9/L$, neutrófilos \geq $1 \times 10^9/L$, blastos 0%.
- Depuración completa del CTG al diagnóstico.

3. Remisión parcial (RP): todos los criterios de RC, excepto disminución de blastos \geq 50 % con respecto al pretratamiento pero aun con \geq 5% (la celularidad y la morfología no son relevantes).

4. RCL (RCuni RCbi): MO: < 5% de blastos; la displasia puede persistir. SP: blastos 0%

CR_{uni}: SP: no cumple con CR excepto 1 de los siguientes: Hb \geq 10 g/dL; plaquetas \geq $100 \times 10^9/L$; neutrófilos \geq $1,0 \times 10^9/L$.

CR bi: SP no cumple RC pero sólo 2 de los siguientes: Hb \geq 10 g/dL; plaquetas \geq $100 \times 10^9/L$; neutrófilos \geq $1,0 \times 10^9/L$.

5. RCh (RCh) MO: < 5% de blastos; la displasia puede persistir. SP: no se encuentra criterios para RC, RCL ningún umbral requerido para Hb, plaquetas \geq $50 \times 10^9/L$; neutrófilos \geq $0,5 \times 10^9/L$, blastos 0%.

6. MH (HI) Definido acorde al IWG 2018

- No encontrar criterios para RC (o RC equivalente) o Rcuni o RCL.
- MH-E.
- MH-P.
- MH-N.

7. TRG (ORR): RC (o RC equivalente) + RP + RCL+ RCh+ MH.

8. No respuesta (NR) No encontrar criterios para RC (o RC equivalente)* + RP + RCL+ RCh+ MH

Referencia: RC_{bi}: remisión completa bilinaje
 RC_{uni}: remisión unilínaje
 RC_L: remisión completa con recuperación de conteo limitada-
 RCh: remisión completa con recuperación hematológica parcial-
 MH (HI): mejoría hematológica

Bibliografía

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP et al. International consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood. 2022;140(11):1200-1228.
- Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL et al. Molecular International Prognosis Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. NEJM. Evid 2022;1.

- Bono E, Mc Lornan, Travaglino E et al. Clinical, histopathological and molecular characterization of hypoplastic myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2019;33:2495–2505.
- De Filipp Z, Ciurea SO, Cutler C et al. Hematopoietic cell transplantation in the management of Myelodysplastic syndrome: an evidence-based review from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy Committee on practice guidelines. *Transplant Cell Ther*. 2023;29(2):71-81.
- Fenaux P, Haase D, Santini V et al. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up y5. *Ann Oncol*. 2021 Feb;32(2):142-156.
- Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ et al. Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2020; 382(2):140-151.
- Fattizzo B, Serpenti F; Barcellini W; Caprioli C. Hypoplastic Myelodysplastic Syndromes: Just an Overlap Syndrome? *Cancers*. 2021, 13, 132.
- García-Manero G. Current status of phase 3 clinical trials in high-risk myelodysplastic syndromes: pitfalls and recommendations. *Lancet Haematol*. 2023;10(1): e71-e78.
- García Manero, G. Myelodysplastic syndromes: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023;1–19.
- Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454-2465.
- Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD) y Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH). Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los Síndromes Mielodisplásicos y la Leucemia Mielomonocítica Crónica. GESMD,2020.
- Houry JD, Solary E, Ablu O et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7): 1703-1719.
- List A, Dewald G, Bennett J et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med*. 2006; 355(14):1456-1465.
- Lopez CF. Evaluation of Lenalidomide (LEN) vs placebo in non-transfusion dependent low risk Del(5q) MDS patients. Final results of Sintra-REV phase III international multicenter clinical trial. *Blood*. 2022;140:1109-1111.
- Myelodysplastic Syndromes. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2023. September, 2022.
- Mossner M, Jann JC, Nowak D et al. Prevalence, clonal dynamics and clinical impact of TP53 mutations in patients with myelodysplastic syndrome with isolated deletion (5q) treated with lenalidomide: results from a prospective multicenter study of the german MDS study group (GMDS). *Leukemia*. 2016;30(9): 1956-1959.
- Nakamura R et al. Biologic Assignment Trial of Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation Based on Donor Availability in Patients 50-75 Years of Age with Advanced Myelodysplastic Syndrome. *J Clin Oncol*. 2021;39(30):3328-3339.
- Platzbecker U, Fenaux P, Adès L et al. Proposals for revised IWG 2018 hematological response criteria in patients with MDS included in clinical trials. *Blood*. 2019; 133:1020-30.
- Porwit A, Van de Loosdrecht A et al. Revisiting guidelines for integration of flow cytometry results in the WHO classification of myelodysplastic syndromes. Proposal from the International/European Leukemia Net Working Group for Flow Cytometry in MDS. *Leukemia*. 2014, 1-6.
- Santini V, Almeida A, Giagounidis A et al. Randomized phase III study of Lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with lower-risk non-del(5q) myelodysplastic syndromes and ineligible for or refractory to erythropoiesis-stimulating agents. *J Clin Oncol*. 2016;34(25):2988-2996.

Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas (SMD/NMP)

Introducción

Son neoplasias clonales mieloides que comparten simultáneamente características fenotípicas y moleculares mieloproliferativas y mielodisplásicas. Coexisten citopenias (muchas veces con cambios displásicos) con estados proliferativos (leucocitosis y/o trombocitosis) con organomegalias.

La definición de citopenias es la misma que para SMD.

Según la clasificación de la OMS 2022 en su 5ta. edición se reconocen las siguientes entidades agrupadas bajo el término neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas:

1. Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).
2. Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa con neutrofilia, en remplazo de leucemia mieloides crónica atípica (LMCa).
3. Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa con SF3B1 mutado y trombocitosis, en remplazo de SMD/NMP con sideroblastos en anillo y trombocitosis (SMD/NMP-SA-T).
4. Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa-NOS, en remplazo de SMD/NMP-I (SMD/NMP inclasificable).

La entidad LMMC juvenil que previamente formaba parte de esta clasificación se introduce dentro de un grupo de patologías pediátricas.

Existen diferencias entre las clasificaciones de la OMS e ICC 2022 para SMD/NMP que se describirán con cada entidad en particular.

1. Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC)

Definición

La LMMC se encuentra clasificada dentro de los SMD/NMP, ya que comparte alteraciones clínicas y morfológicas similares ente SMD y NMP, siendo sus características clonales heterogéneas (ver criterios diagnósticos tabla 1, 2 y 3).

Características clínicas

- Incidencia: 1/100.000 habitantes.
- Edad mediana: 72 años.
- Sexo: predominio masculino.
- Cuadro clínico:
 - esplenomegalia.
 - infiltración de piel, ganglios y serosas.
 - manifestaciones autoinmunes: pueden ser previas, concomitantes o aparecer en la evolución de la enfermedad.
 - anemia y trombocitopenia: frecuentes.
 - leucocitos normales o elevados.

Tabla 1. Criterios diagnósticos para LMMC (OMS 2022)

Pre-requisitos
1. Persistencia absoluta ($\geq 0.5 \times 10^9/L$) y relativa ($>10\%$) de monocitos en sangre periférica. 2. Blastos $<20\%$ de las células de sangre periférica o MO^a . 3. Ausencia de criterios diagnósticos para LMC u otra neoplasia mieloproliferativa ^b . 4. Ausencia de criterios diagnósticos para neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas con genes de fusión para tirosina quinazas ^c .
Criterios de soporte
1. Displasia que involucre a \geq de un linaje mieloides ^d . 2. Anormalidades clonales citogenéticas o moleculares. 3. Alteraciones de las subpoblaciones de monocitos en sangre periférica ^e .

Criterios diagnósticos
<ul style="list-style-type: none"> • Todos los pre-requisitos deben estar presentes. • Si los monocitos son $\geq 1 \times 10^9/L$, debe estar presentes por lo menos 1 o más de los criterios de soporte. • Si los monocitos están entre $\geq 0.5 \times 10^9/L$ y $< 1 \times 10^9/L$, los criterios 1 y 2 de soporte deben estar presentes.
Subtipos LMMC: <ul style="list-style-type: none"> • LMMC-MD (LMMC mielodisplásica): GB $< 13 \times 10^9/L$. • LMMC-MP (LMMC mieloproliferativa): GB $\geq 13 \times 10^9/L$.
Subgrupos de LMMC de acuerdo al porcentaje de blastos en sangre periférica y MO: <ul style="list-style-type: none"> • LMMC-1: $< 5\%$ en sangre periférica y $< 10\%$ en MO. • LMMC-2: 5-19% en sangre periférica y 10-19% en MO.
<p>a. Cuando se habla de blastos se incluyen mieloblastos, monoblastos y promonocitos.</p> <p>b. Tener en cuenta que las neoplasias mieloproliferativas (NMP) pueden asociarse a monocitosis. En caso de tener documentada una NMP se excluye LMMC. La presencia en la médula ósea de características de NMP y/o alteraciones moleculares como JAK2, CALR o MP sustentan el diagnóstico de NMP con monocitosis.</p> <p>c. En caso de eosinofilia hay que descartar neoplasias mieloides/linfoides asociadas a genes de fusión tirosina quinasa.</p> <p>d. La displasia morfológica debe ser $\geq 10\%$ de las células de la médula ósea.</p> <p>e. El incremento de monocitos clásicos ($>94\%$) debe tomarse como criterio en ausencia de enfermedades autoinmunes o inflamatorias.</p>

Tabla 2. Criterios diagnósticos propuestos por ICC 2022 para LMMC

Monocitosis: persistencia absoluta ($\geq 0.5 \times 10^9/L$) y relativa ($>10\%$) de monocitos en sangre periférica.
Citopenias (puntos de corte iguales a SMD) *
Blastos $< 20\%$ de las células de sangre periférica o MO (incluyendo promonocitos)
Presencia de clonalidad: alteración citogenética y/o presencia de al menos una mutación asociada a neoplasia mieloides con una variante de frecuencia alélica (VAF) de al menos 10% †
Sin evidencia de clonalidad, - monocitos $\geq 1 \times 10^9/L$ y $>10\%$ del recuento leucocitario, y - aumento de blastos (incluidos los promonocitos), ‡ o displasia morfológica, o - inmunofenotipo anormal compatible con LMMC.
MO: hallazgos morfológicos compatibles con LMMC (hipercelularidad debida a una proliferación mieloides a menudo con aumento de monocitos) y sin características diagnósticas de leucemia mieloides aguda, NMP u otras afecciones asociadas con monocitosis§
Ausencia de BCR:ABL1 o anomalías genéticas de neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y fusiones de genes de tirosina quinasa.

* Una pequeña proporción de casos puede mostrar sólo citopenia limítrofe o nula, generalmente en la fase temprana de la enfermedad.

† Basado en la Conferencia del Grupo de Consenso Internacional, Viena, 2018.

‡ Aumento de blastos: 5% en la médula ósea y/o 2% en sangre periférica.

§ Para los casos sin hallazgos de LMMC en la médula ósea, se podría considerar un diagnóstico de CMUS. Si hay citopenia se podría considerar un diagnóstico de CCMUS. En estos entornos de diagnóstico, sin embargo, habría que excluir una causa alternativa para la monocitosis observada en función de las correlaciones clínico-patológicas apropiadas.

Tabla 3. CMUS: monocitosis clonal de significado indeterminado
CCMUS: citopenia y monocitosis clonal de significado indeterminado

Monocitosis: persistencia absoluta ($\geq 0.5 \times 10^9/L$) y relativa ($>10\%$) de monocitos en sangre periférica.
Ausencia o presencia de citopenias (puntos de corte iguales a SMD)*
Presencia de al menos una mutación asociada a neoplasia mieloide de frecuencia alélica $\geq 2\%$ †
Ausencia de displasia significativa, aumento de blastos (incluidos los promonocitos) o hallazgos morfológicos de LMMC en el examen de médula ósea‡
No se cumplen los criterios para una neoplasia mieloide u otra neoplasia hematopoyética.
No se detecta ninguna condición reactiva que explique la monocitosis.

* Si hay citopenia, se sugiere la nomenclatura de CCMUS.

† Umbral de VAF basado en la Conferencia del Grupo Internacional de Consenso, Viena, 2018.

‡ Los hallazgos de LMMC en la médula ósea incluyen hiper celularidad con predominio mieloide, a menudo con un aumento de monocitos y, en una proporción de casos, monoblastos y/o equivalentes de blastos (es decir, promonocitos) y/o displasia en al menos 1 linaje.

Histopatología de médula ósea

No existe un hallazgo patognomónico en la biopsia de MO, habitualmente se observa hiperplasia granulocítica con displasia leve. Tener en cuenta:

- Los monocitos pueden estar presentes, pero es dificultosa su observación, se recomiendan técnicas inmunohistoquímicas para detectarlos.
- La identificación de promonocitos requiere experiencia (son células con núcleos plegados o ranurados con nucléolo pequeño o ausente y citoplasma finamente granulado).
- Los marcadores específicos para la inmunohistoquímica son el CD68R y el CD163.
- En el análisis citoquímico los monocitos son positivos para esterasas inespecíficas y lisozima. Esta técnica puede ayudar a diferenciar la LMMC de la LMCa con monocitosis.
- El 80% muestran micromegacariocitos.
- El 30% pueden tener fibrosis reticulínica.
- Pueden observarse nódulos compuestos por células dendríticas plasmocitoides clonales (CD123+, CD45+,

Citometría de flujo

- Médula ósea: ninguna de las alteraciones son específicas de LMMC aunque es característica la expresión de CD56. Las células pueden expresar antígenos mielomonocíticos como el CD13, el CD33, con variable expresión de CD14, CD68, y CD64, pueden incluirse marcadores con expresión aberrante como CD2, CD15, CD56 o disminución del CD14, CD13, HLA-DR, CD64 o CD36.
- Sangre periférica: la identificación de las subpoblaciones monocitarias constituyen una herramienta útil para diferenciar la monocitosis que acompaña a la LMMC de monocitosis reactivas.

Monocitos clásicos (MO1)	Monocitos intermedios MO2	Monocitos no clásicos MO3
(CD14+/CD16-)	(CD14+/CD16-) (CD14+/CD16+)	(CD14bajo/CD16+)

Los MO1 $> 94\%$ tiene una especificidad y sensibilidad $> 90\%$ en la distinción de la LMMC de una monocitosis reactiva; este umbral del 94% ha sido validado por grupos independientes. La normalización de la distribución de los monocitos durante el tratamiento puede indicar eficacia del tratamiento. En caso de coexistir inflamación con LMMC y un % de monocitos “clásicos” menor a 94%, la determinación de SLAM (+) es útil para su discriminación.

Alteraciones citogenéticas en LMMC:

No son específicas, puede verse en el 20 al 30% de los pacientes, estas incluyen:

- trisomía 8,
- pérdida del Y,
- alteraciones del cromosoma 7 (monosomía del 7, del 7q),

- trisomía 21,
- cariotipos complejos.

Tabla 4. Alteraciones citogenéticas en LMMC

Anormalidades citogenéticas en LMMC	
Citogenético normal	70%
Otras alteraciones citogenéticas	30%
+8	19-23%
-Y	16-20%
Monosomía 7/ del7q	14-23%
Del 20q	3-14%
+21	3-8%
der(3q)	8%
Otros 5q-, 12q-, 13q-, iso (17)	<5%
Cariotipo complejo	13-19%

Alteraciones moleculares LMMC:

Pueden encontrarse en > 90% de los casos, si bien ninguna mutación es característica. La mutación del *TET2* se observa en el 40 a 60%, siendo la mutación somática más común. Además de la mutación del *TET2*, la mutación del *SRSF2* y *ASXL1*, que suelen ser muy frecuentes, son de implicancia pronóstica, y en algunos casos predicen respuesta a hipometilantes, como es el caso de la asociación entre *TET2* y *ASXL1*, la cual es de mal pronóstico.

Al diagnóstico se recomienda valorar la determinación de las mutaciones *ASXL1*, *NRAS*, *SETBP1* y *RUNX1* por su relevancia en el pronóstico y de *IDH*, *FLT3* y *JAK2* por la posibilidad de administración de un tratamiento dirigido a estas dianas (Tabla 5).

Tabla 5. Alteraciones moleculares en LMMC

Control epigenético	Genes	Frecuencia
Modificadores de histonas	<i>ASXL1</i>	40%
	<i>EZH2</i>	5%
Metilación del ADN	<i>TET2</i>	60%
	<i>DNMT3A</i>	5%
Efecto dual	<i>IDH1</i>	1%
	<i>IDH2</i>	5-10%
Vías de señalización	<i>JAK2V617F</i>	5-10%
	<i>CBL</i>	15%
	<i>NRAS</i>	15%
	<i>KRAS</i>	10%
	<i>PTPN11</i>	5%
	<i>FLT3</i>	<5%
Pre-mRNA <i>splicing</i>	<i>SRSF2</i>	50%
	<i>SF3B1</i>	5-10%
	<i>U2AF1</i>	5-10%
	<i>ZRZR2</i>	5%
Transcripción y ensamble del nucleosoma	<i>RUNX1</i>	15%
	<i>SETBP1</i>	15%
Reparación daño del DNA	<i>TP53</i>	1%
	<i>PHF6</i>	5%

Pronóstico

El pronóstico de la LMMC es variable, la mediana de supervivencia es de 10-70 meses y una frecuencia de transformación a LMA 20-40% a los 5 años. Dentro de los índices pronósticos encontramos los clínicos (Tabla 6) y los actuales que incluyen características moleculares (ver tabla 6).

Tabla 6. Modelos pronósticos clínicos

Score Pronóstico	Año	N	Validación Externa	Variables incluidas	Medida de supervivencia en meses			
					BR	RI-1	RI-2	RA
MDAPS	2002	213	No	Hb <12 g/dl. Células inmaduras circulantes Recuento absoluto de linfocitos >2.5x10 ⁹ Blastos en MO >10%	24	15	8	5
G-MDAPS	2008	306	Si, en 153 pacientes	Edad ≥65 años PS≥2 Trombocitopenia Anemia Aumento de blastos en MO Leucocitosis (>20x10 ⁹ /L) Anormalidades del Cromosoma 7 y cariotipo complejo Antecedentes de transfusión de GR	54	25	14	6
Modelo Pronóstico Mayo	2013	226	Si, en 268 pacientes	Recuento absoluto de monocitos >10x10 ⁹ /L Blastos en SP Hb <10g/dl PQT <100x10 ⁹ /L	32	18,5	-	10
GFM	2013	312	Si, en 165 pacientes	Edad ≥65 años Recuentos de GB >15x10 ⁹ /L Anemia PQT <100x10 ⁹ /L Mutaciones de ASXL1	NA	38,5	-	14,4
CPSS	2013	578	Si, en 274 pacientes	Subtipo FAB Subtipo OMS Score CTG específico para LMMC Dependencia transfusional de GR	72	31	13	5
MMM	2014	466	No	Monocitos en SP>10x10 ⁹ /L Blastos en SP Hb <10g/dl PQT <100x10 ⁹ /L Mutaciones de ASXL1	97	59	31	16

Tabla 7. Modelos pronósticos moleculares

MMM			GMF			CPSS-mol			
Factores de Riesgo			Factores de Riesgo			Factores de Riesgo			
Pq<100x10 ⁹ (1,5 ptos)			Plaquetas <100x10 ⁹ (2 ptos)			Subtipo OMS: LMMC-1 (0 ptos)/LMMC-2 (2 ptos)			
Hb<10 gr/dl (2 ptos)			Hb <10 gr/dl en mujeres <11gr/dl en hombres (2ptos)			FAB: LMMC-SM (0 ptos) /LMMC-MP (1ptos)			
ASXL1 (1,5 ptos)			ASXL1 (2ptos)			Dependencia transfusional: NO (0 ptos) / SI (1 pto)			
cel inmaduras (2ptos)			Bcos >15x10 ⁹ /L (3ptos)			Moleculares		Cariotipos	
AMC>10X10 ⁹ /L (2 ptos)			Edad >65 años (2 ptos)			Ausencia mutaciones (0 ptos)		Normal (0 ptos)	
						ASXL1(1 pto)		Otros (1 pto)	
						NRAS(1 pto)		+8/cariotipo monosomal, cariotipo complejo (2ptos)	
						RUNX1 (2ptos)			
						Sobrevida			
Riesgo	Pts	SV(m)	Riesgo	Pts	SV(m)	Riesgo	Pte	SV(m)	LMA
Bajo	0	97	Bajo	0-4	65	Bajo	0	NA	0%
Int1	≥2	59	Int	5-7	28	Int-1	1	64	8%
Int2	2.5-4.5	31				Int-2	2-3	37	24%
Alto	≥5	16	Alto	8-12	17	Alto	≥4	18	52%

Tratamiento

La única estrategia curativa en la LMMC es el trasplante de médula ósea, aunque sólo el 10% de los pacientes acceden al mismo, ya sea por su edad avanzada o la presencia de enfermedades concomitantes (Figura 1).

La tasa de respuesta en estudios retrospectivos varía entre el 17 al 50% con una mortalidad asociada al tratamiento que va entre el 12 y el 52% según las distintas series. *Nivel de evidencia 2A*

En su mayoría los tratamientos dependen de la categoría de riesgo y de las características de la enfermedad.

- **LMMC-MD de bajo riesgo:**

→ citopenias: agentes estimulantes (ESA). La EPO se utiliza con iguales consideraciones que en SMD. *Nivel de evidencia:2A*

- **LMMC-MP:**

→ **tratamiento citorreductor:**

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

- **hipometilantes:** la tasa de respuestas alcanzada con estos fármacos en LMMC es de 40%-70%.

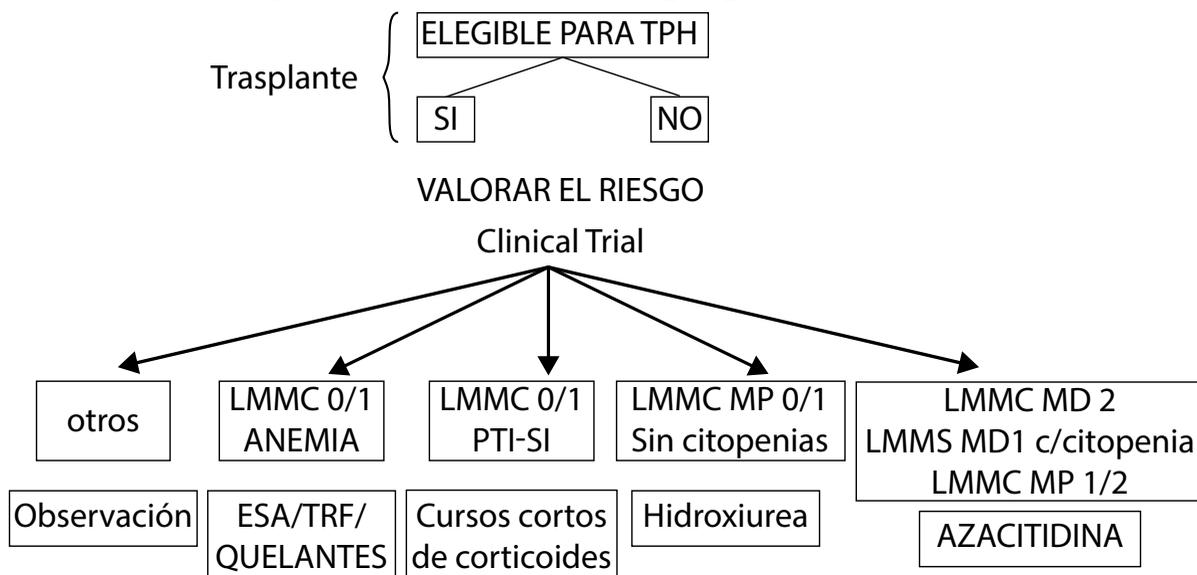
- **Fenómenos inflamatorios o procesos autoinmunes:**

- curso corto de corticoides, que presentan una tasa de respuesta del 75 a 80%.

- tratamiento hipometilante.

- trombocitopenia inmune: eltrombopag (estudio prospectivo fase II en pacientes con LMMC-0 de bajo riesgo con plaquetas < de 50x10⁹/L con una tasa de respuesta de 67%).

Los blancos moleculares como los inhibidores de *JAK2*, *FLT3* y *IDH2* pueden ser útiles para pacientes seleccionados solos o en combinación, siempre en el contexto de estudios de investigación.

Figura 1. Algoritmo de tratamiento para pacientes con LMMC

TPH: trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas, LMMC: leucemia mielomonocítica crónica, MD: mielodisplásica, MP: mieloproliferativa, ESA: agente estimulante de la eritropoyesis, PTI: trombocitopenia inmune. Los números acompañantes a LMMC corresponden a los factores de riesgo presentes según el CPSS.

Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa con neutrofilia

Generalidades:

Denominada neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa con neutrofilia en la 5ta. edición de la clasificación de la OMS y leucemia mielode crónica atípica en la clasificación del Consenso Internacional 2022 (ICC) (Tabla 8).

Tabla 8. Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa con neutrofilia.
Criterios diagnósticos según OMS e ICC 2022

Criterio	Clasificación ICC 2022	Clasificación OMS 2022 5ta. edición
Nomenclatura	Leucemia mielode crónica atípica	Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa con neutrofilia
Recuento de leucocitos	≥ 13 x10 ⁹ /L con células mieloides inmadurasa ≥ 10% del recuento leucocitario.	≥ 13 x10 ⁹ /L con neutrofilia, con células mieloides inmadurasa ≥ 10% del recuento leucocitario.
Citopenia	Definición de citopenias de SMD ^b	No especificado
Blastos en SP y MO	< 20%	< 20%
Displasia	Disgranulopoyesis; neutrófilos hiposegmentados o hipersegmentados, con o sin agregación anormal de cromatina.	Células mieloides inmadurasa circulantes que constituyen ≥ 10% del recuento leucocitario, con displasia neutrofilica.
Eosinófilos	< 10%	No especificado
Monocitos	< 10%	< 10%
Celularidad MO y hematopoyesis	Hipercelular con hiperplasia granulocítica y displasia granulocítica, con o sin participación de otros linajes	Hipercelular con hiperplasia granulocítica y displasia granulocítica, con o sin afectación de otros linajes.

Criterios moleculares de exclusión	<i>BCR:ABL1</i> o fusiones de tirosina quinasa asociadas con neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia. Mutaciones <i>JAK2</i> , <i>MPL</i> y <i>CALR</i> .	<i>BCR:ABL1</i> o fusiones de tirosina quinasa asociadas con neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia. Mutaciones <i>JAK2</i> , <i>MPL</i> y <i>CALR</i> . Mutaciones <i>CSF3R</i> SMD/NMP-SA-T con mutaciones <i>SF3B1</i> .
Datos del NGS	Deseable documentar la presencia de mutaciones <i>ASXL1</i> y <i>SETBP1</i> .	Deseable para documentar la presencia de mutaciones <i>SETBP1</i> y/o <i>ETNK1</i> .

a: Las células mieloides inmaduras incluyen promielocitos, mielocitos y metamielocitos.

b: Las citopenias que definen SMD incluyen Hb <13 g/dL en hombres y <12 g/dL en mujeres, neutropenia con recuento absoluto de neutrófilos <1.8 10⁹/L y trombocitopenia con recuento de plaquetas <150 10⁹/L.

c: Criterios de soporte. NGS: técnica molecular (next generation sequencing)

Características clínicas y biológicas

Incidencia: 1/100 (1%) de las LMC típicas.

- Edad: 72 años (rango 42- 88).
 - Sexo: predominio masculino.
 - Cuadro clínico de curso agresivo: esplenomegalia, LDH elevada y el 29% puede tener fibrosis medular.
- Citogenético: Se observan alteraciones en aproximadamente el 40% de los pacientes. Las anomalías más frecuentes son:
- +8: 17%
 - -7/del(7q): 6-8%
 - cariotipos complejos: 4-8%
- Molecular: *ASXL1* (69%), *TET 2*, *SRSF2*, *SETBP1* en 20 a 40 % (48%), *ETNK1* (33%), *CSF3R* <10%. La mutación de *SETBP1* es muy característica de los SMD/NMP y, dentro de ellos, es más frecuente en la SMD/NMP con neutrofilia. Se asocia a manifestaciones clínicas de severidad (mayor leucocitosis, anemia y trombocitopenia) y a peor pronóstico.
 - Diagnóstico diferencial principal con SMD/NMP-NOS, LMC Ph+ y MFP.
 - **Sobrevida: presentan comportamiento agresivo con sobrevida media de 12 meses, desarrollando leucemia aguda un 40% de los casos a 18 meses.**

Factores pronósticos.

Índice de la Mayo Clinic

Variables: Edad > 67 años, Hb < 10 g/dL, *TET2* mutado.

Grupos de riesgo:

- riesgo bajo: 0-1 factor. Mediana de SV 18 meses.
- riesgo alto: 2-3 factores. Mediana de SV 7 meses.

Nivel de evidencia: 3

SRSF2 y *SETBP1* se encuentran asociadas a pronóstico favorable y *RAS* y *RUNX 1* a pronóstico desfavorable.

Tabla 9. Diagnósticos diferenciales

SMD/NMP con neutrofilia LMCA	LMC	LNC
Leucocitosis debida a neutrofilia con aumento de precursores $\geq 10\%$ (promielocitos, metamielocitos y mielocitos) Basófilos $< 2\%$ Monocitos $< 10\%$ Disgranulopoyesis, puede verse condensación anormal de cromatina.	Monocitosis en SP persistente $\geq 1 \times 10^9/L$ y $\geq 10\%$ de los leucocitos.	Leucocitosis $\geq 25 \times 10^9/L$ Neutrófilos seg/cayados $\geq 80\%$ Precursores (promielocitos, metamielocitos y mielocitos) $< 10\%$ Mieloblastos Raramente monocitos $< 1 \times 10^9/L$ No hay disgranulopoyesis
BMO hiper celular con proliferación y displasia granulocítica, con o sin displasia eritroide o megacariocítica. Blastos en MO y SP $< 20\%$	Displasia en 1 o más linajes • Si no hay displasia, el diagnóstico puede hacerse demostrando clonalidad (CTG o molecular), o si persiste monocitosis > 3 meses y se descartaron otras causas	BMO hiper celular con aumento de granulocitos en número y % Maduración granulocítica normal Blastos $< 5\%$
Sin evidencia de reordenamiento de <i>PDGFA</i> , <i>PDGFB</i> o <i>FGFR1</i> o <i>PMCI-JAK2</i> .	Sin evidencia de reordenamiento de <i>PDGFA</i> , <i>PDGFB</i> o <i>FGFR1</i> o <i>PMCI-JAK2</i> (excluidos especialmente en casos de eosinofilia).	Sin evidencia de reordenamiento de <i>PDGFA</i> , <i>PDGFB</i> o <i>FGFR1</i> o <i>PMCI-JAK2</i> Mutación de <i>CSF3R</i> u otra activante de <i>CSF3R</i> o en ausencia de ésta si la neutrofilia persiste > 3 meses, hay esplenomegalia y no hay causa reactiva (incluyendo neoplasia células plasmáticas) y si presente, demostrando clonalidad mielóide (CTG o molecular).
Sin criterio WHO p/ LMC <i>BCR-ABL1+</i> , MF1, PV o TE		Sin criterio WHO p/ LMC <i>BCR-ABL1+</i> , MF1, PV o TE

Tratamiento

- **AlotCPH:** es el único tratamiento con potencial curativo. La mayoría de los casos inicialmente fueron reportados junto a otros síndromes de superposición. Más recientemente una serie de 21 pacientes con LMCA trasplantados mostró una mediana de SV de 46,8 meses, y otra con 42 pacientes una SV a 5 años de 51% con una SV libre de recaída del 36%. **Estas series avalan el valor de esta estrategia en los pacientes candidatos, sobre todo si son jóvenes y tienen características de enfermedad agresiva. Nivel de evidencia: 2A.**
- Hidroxiurea: es la primera opción terapéutica, la dosis depende de la leucocitosis y las citopenias acompañantes. *Nivel de evidencia: 2A.*
- Hipometilantes: escasos reportes en número bajo de pacientes. *Nivel de evidencia: 3.*
- Ruxolitinib: ha sido utilizado en número bajo de pacientes con respuesta modesta.

3. Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa con sideroblastos en anillo/*SF3B1* y trombocitosis (SMD/NMP-SA-T, ARSA-T o SMD/NMP-*SF3B1*-T)

Generalidades

Criterios diagnósticos (OMS 2022, 5th Edition)**

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

genéticas t(3;3), inv(3) o del(5q).

• Sin historia de NMP, SMD (excepto SMD-SA) u otro SMD/NMP.

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

**Según OMS 2022, se conservará el término SMD/NMP-SA-T en casos de SF3B1^{wt} más SA ≥ 15%, mientras que se denominará SMD/NMP-SF3B1-T si presenta el SF3B1 mutado.

Características clínicas y fisiopatológicas

- Edad: 71-75 años.
- Género: predominio masculino.
- Sangre periférica: anemia + trombocitosis (> 450 x10⁹/L).
- Cuadro clínico: similar a SMD (ARSA) y a TE (trombocitosis esencial) con esplenomegalia generalmente moderada. La forma similar a la TE cursa con aumento del riesgo de complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas (enfermedad de von Willebrand adquirida).
- Las SMD/NMP-SA-T (portadores de SF3B1) presentan mejor pronóstico que los SMD-SA con displasia en una línea y peor que la TE.
- Curso en general indolente.
- El citogenético es normal en más del 80% de los casos.
- Tiene baja probabilidad de transformación a leucemia aguda.

Pronóstico

Tabla 10. Mayo Clinic Score

Factor de riesgo	Ptos
Cariotipo anormal	2
ASXL1 mut	1
SETBP1 mut	1
Hb < 10 gr/dL	1

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Riesgo bajo: 0 puntos. Mediana de SV 80 meses • Riesgo intermedio: 1 punto. Mediana de SV 42 meses • Riesgo alto: ≥ 2 puntos. Mediana de SV 11 meses |
|--|

Nivel de Evidencia 2B

Tratamiento

- No hay guías formales, las recomendaciones se extrapolan de entidades que muestran similitudes como SMD/NMP-SA y TE.
- El soporte transfusional y la eritropoyetina c/s G-CSF se reserva para formas similares a SMD con anemia y EPO basal ≤ 500 mU/L (se recomienda no superar Hb >12 g/dL para disminuir riesgo de HTA y trombosis). Ver recomendaciones para el tratamiento de anemia en SMD. *Nivel de evidencia: 2A.*
- Luspatercept: consultar tratamiento de anemia en SMD riesgo bajo. *Nivel de evidencia: 2A.*
- Hay reportes aislados que mostraron respuestas con lenalidomida. Disminuye la carga transfusional entre el 26-57%, principalmente si los requerimientos son bajos. El tiempo medio para conseguir dicha respuesta fue 10 semanas. Indicación fuera de prospecto. *Nivel de evidencia: 3.*
- Prevención de la enfermedad tromboembólica (TVE) en pacientes de riesgo alto especialmente portadores de la mutación JAK2, se suele indicar bajas dosis de aspirina y/o hidroxiurea pero controlando la profundización de las otras citopenias que produce. *Nivel de evidencia: 2B.*

- Quelantes de Fe: (consultar capítulo SMD, tratamiento de bajo riesgo).
- Hipometilantes a dosis habituales: no lograron una ventaja en la sobrevida, tasa de respuesta global: 40%. Se reportan ensayos con administración reducida a tres días (resultados preliminares favorables).
- Trasplante de médula ósea: en forma similar a los SMD de bajo riesgo, estaría reservado sólo a aquellos pacientes candidatos que progresan profundizando la citopenia a pesar del tratamiento ofrecido (consultar capítulo SMD, tratamiento de bajo riesgo).

4. SMD/NMP NOS

Generalidades

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

Tabla 11. Criterios diagnósticos. SMP/SMD NOS OMS e ICC 2022

Criterios	ICC 2022	Clasificación OMS 2022 5ta. Edición
Nomenclatura	Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa sin otra especificación (NOS).	Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa sin otra especificación (NOS).
Sangre periférica	Plaquetas $\geq 450 \times 10^9/L$ o leucocitos $\geq 13 \times 10^9/L$.	Combinación de citopenias y hallazgos proliferativos.
Citopenia	Citopenias que definen SMD.	
Blastos en SP y MO	< 20%	< 20%
Hallazgos en MO	Clonalidad demostrada por alt. citogenética o mutación somática. Si no se puede demostrar clonalidad se deben excluir otras causas.	Combinación de hallazgos proliferativos y displásicos.
Criterios de exclusión	Neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y fusiones del gen de la tirosina quinasa. t(3;3) (q21.3;q26.2) e inv(3)(q21.3q26.2) del(5q) aislada	Neoplasias mieloides relacionadas con la terapia. Fusiones de genes que definen la enfermedad: <i>BCR:ABL1</i> o fusiones/reordenamientos de <i>PDGFRA</i> , <i>PDGFRB</i> , <i>JAK2</i> o <i>FGFR1</i> (neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y fusiones de genes de tirosina quinasa). Otras entidades de SMD/NMP, que incluyen LMMC, SMD/NMP con neutrofilia, SMD/NMP con mutaciones en <i>SF3B1</i> y trombocitosis

Características clínico patológicas

- Incidencia: desconocida.
- Edad mediana: 72 años.
- Género: predominio masculino.
- Cuadro clínico: es el más heterogéneo, similar a LMC atípica. Es frecuente la presencia de síntomas constitucionales. Puede haber esplenomegalia. El curso es desfavorable con una mediana de sobrevida de 12 a 24 meses.
- De acuerdo a la estratificación molecular pueden clasificarse diferentes subtipos
 - LMMC símil: bialélico *TET 2*, *TET 2 /SRSF2* y *RUNX1/SRSF2*.
 - LMCa símil: *ASXL1/SETBP1*, *ASXL1/SRSF2*, *ASXL1/EZH2* y *RUNX 1 /EZH2 mut.*
 - SMD/NMP-SA-T símil: *SF3B1*, *DNMT3A/SF3B1*, *SF3B1/JAK2*, y *DNMT3A/JAK2mut*).
 - *TP53 mut*
 - Otras: *STAG2*, *CBL*, *NRAS*, etc.
- Molecular: ausencia de rearrreglos *BCR- ABL1* o *PDGFR*, del (5q), inv(3) y sin características defini-

das de los cuadros anteriormente descriptos. *ASXL1* puede encontrarse en 29 a 56% de los casos. *TET2*, *SFRF2* y *JAK2* pueden encontrarse hasta en 25%.

- Citogenético: inespecífico. La mitad tiene cariotipo normal. La alteración más frecuente es la trisomía 8 (15%).
- Sobrevida global: 1-2 años

Estadificación

Índice: MDASS Global ha mostrado en series aisladas distinguir categorías pronósticas, así como el IPSS-r.
Nivel de evidencia: 2B

Tratamiento

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

Bibliografía

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP et al. International consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200-1228.
- Aref Al Kalif et al. Hypomethylating agents (HMAs) effect on myelodysplastic/myeloproliferative neoplasia unclassifiable (MDS/MPN-U): single institution experience. *Leukemia & Lymphoma*. 2018 pag. 1-4.
- González J, Perusini MA, Basquiera AL et al. Prognostic assessment for chronic myelomonocytic leukemia in the context of the World Health Organization 2016 proposal: a multi-center study of 280 patients. *Ann Hematol*. 2021 Jun;100(6):1439-1449
- Khoury JD, Solary E, Abla O et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7): 1703-1719.
- Konrokji R. et al. Luspatercept for myelodysplastic syndromes/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis. *Blood*. 2020. 136 (Supplement 1): 13–15.
- Malcovatti L, Papaemmanuil E, Ambaglio I et al. Driver somatic mutation identify distinct entities within myeloid neoplasms with myelodysplasia. *Blood*. 2014; 124:1513-21.
- Padron E, Itzykson R, Lasho T et al. An international data set for CMML validates prognostic scoring systems and demonstrates a need for novel prognostication strategies. *Blood Cancer J*. 2015; 5:e333.
- Patnaik MM, Tefferi Chronic Myelomonocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2020 Jan;95(1):97-115.
- Patnaik M, Tefferi A. Myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts (MDS-RS) and MDS/myeloproliferative neoplasm with RS and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T) - “2021 update on diagnosis, risk-stratification, and management”. *Am J Hematol*. 2021 Mar 1;96(3):379-394.
- Patnaik M, Tefferi A. Atypical chronic myeloid leukemia and myelodysplastic-myeloproliferative neoplasm, not otherwise specified 2023 update on diagnosis, risk stratification, and management *AM J Hematol*. 2023; 98:681-689.