

Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas BCR::ABL negativas



Coordinadores:

Sackmann, Federico
fsackmann@fundaleu.org.ar
Vallejo, Verónica
vvallejo@icba.com

Autores:

Bendek, Georgina
Bender, Andrea
Camacho, María Fernanda
Carricondo, Emiliano
Caruso, Vanesa
Castro Ríos, Miguel
Gutierrez, Marina
Heller, Paula
Larripa, Irene
Longordo, Flavia
Maradei, Juan Luis
Maspero, Gisela
Moiraghi, Elena Beatriz
Montivero, Ana Romina
Narbaitz, Marina
Pérez, Mariel Ana
Rojas, Francisca
Roveri, Eriberto
Varela, Ana Inés
Vicente, Ángeles
Vijnovich Barón, Anahí

Declaración de conflictos de interés:

Federico Sackmann declara haber recibido honorarios por parte de Novartis y BMS por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Beatriz Moiraghi declara haber recibido honorarios por parte de BMS, Novartis, Pfizer, Tecnofarma y Varifarma por concepto de conferencias en las que ha participado. Marina Narbaitz declara haber recibido honorarios por parte de Novartis y Takeda por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Mariel Pérez declara haber recibido honorarios por parte de Pfizer por concepto de asesorías y actividades educativas en las que ha participado. Francisca Rojas declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por concepto de conferencias en las que ha participado. Eriberto Roveri declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Ana Ines Varela declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, BMS y Glaxo por concepto de conferencias, actividades educativas y asesorías en las que ha participado. Anahi Vijnovich Baron declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por concepto de actividad educativa en la que ha participado.

Índice

1. Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas (NMPCC) BCR::ABL negativas	685
1.1. Definición y clasificación	685
1.2. Alteraciones moleculares de las NMPCC.....	685
1.2.1 Mutaciones líderes	685
1.2.2 Mutaciones cooperadoras	687
1.3 Alteraciones citogenéticas de las NMPCC	688
1.4 Alteraciones anatomopatológicas de MO	688
1.5 Bibliografía	689
2. Policitemia vera	690
2.1 Definición	690
2.2 Criterios diagnósticos	690
2.3 Manifestaciones clínicas.....	690
2.4 Diagnósticos diferenciales.....	691
2.5 Policitemia Vera enmascarada y NMP inclasificable	692
2.6 Factores de riesgo	692
2.7 Tratamiento	692
2.8 Índice pronóstico PV: MIPSS PV	693
2.9 Tratamiento	693
2.10 Bibliografía.....	695
3. Trombocitemia esencial	697
3.1 Definición	697
3.2 Manifestaciones clínicas.....	697
3.3 Criterios diagnósticos	697
3.4 Diagnósticos diferenciales.....	698
3.5 Anatomía patológica de MO.....	698
3.6 Alteraciones moleculares y genéticas.....	698
3.7 Factores de riesgo de hemorragia y trombosis	698
3.8 Tratamiento	699
3.9 Bibliografía.....	701
4. Mielofibrosis primaria.....	703
4.1 Definición	703
4.2 Diagnóstico.....	703
4.3 Pronóstico	705
4.4 Tratamiento	706
4.5 Bibliografía.....	712
5. Leucemia neutrofilica crónica y leucemia eosinofílica crónica	713
5.1 Leucemia neutrofilica crónica (LNC)	713
5.1.1 Definición	713
5.1.2 Criterios diagnósticos	713
5.1.3 Tratamiento.....	713
5.2 Leucemia eosinofílica crónica (LEC)	713
5.2.1 Definición	713
5.2.2 Criterios diagnósticos	713
5.2.3 Tratamiento.....	714
5.2.4 Otras eosinofilias	714
5.3 Bibliografía.....	715
6. Neoplasias mieloide/linfoide con eosinofilia y fusiones de genes de receptores tirosina-quinasa.....	716
6.1 Definición	716
6.2 Clasificación	716
6.3 Algoritmo diagnóstico	717

6.4 Tratamiento.....	717
6.5 Bibliografía.....	718
7. Mastocitosis.....	719
7.1 Definición.....	719
7.2 Criterios diagnósticos.....	719
7.3 Estudios diagnósticos específicos.....	719
7.4 Anatomía patológica.....	720
7.5 Presentación clínica.....	720
7.6 Tratamiento de mastocitosis sistémica.....	720
7.7 Preparación para cirugía.....	722
7.8 Algoritmo de tratamiento de mastocitosis sistémica.....	722
7.9 Bibliografía.....	723

Abreviaturas

AAS:	Aspirina
BMO:	Biopsia de médula ósea
CHIP:	Clonal hematopoiesis of indeterminate potential
DIPSS:	<i>Dynamic International Prognostic Scoring System</i>
ERA:	Enfermedad renal avanzada
F:	Fedratinib
FRCV:	Factores de riesgo cardiovascular
FSP:	Frotis de sangre periférica
GIPSS:	<i>Genetically inspired international prognostic scoring system</i>
Hb:	Hemoglobina
HU:	Hidroxiurea
IFN:	Interferón
IPSET:	<i>Trombosis: International Prognosis Score for Thrombosis in Essential Thrombocythemia</i>
IPSS-MF:	<i>International Prognosis Scoring System</i>
IWG/MRT:	<i>International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment</i>
LA:	Leucemia aguda
LAFM:	Leucemia aguda de fenotipo mixto
LEC:	Leucemia eosinofílica crónica
LMA:	Leucemia mieloide aguda
LMC:	Leucemia mieloide crónica
LNC:	Leucemia neutrofílica crónica
SMD:	Neoplasias mielodisplásicas
MF:	Mielofibrosis
MFP:	MF primaria
MIPSS:	<i>Mutation-enhanced International Prognostic Model</i>
MYSEC:	<i>Myelofibrosis Secondary to PV and ET-Prognostic Model</i>
MK:	Megacariocitos
MO:	Médula ósea
NMP:	Neoplasias mieloproliferativas
NMPCC:	Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas
Ph:	<i>Philadelphia</i>
PV:	Policitemia vera
R:	Ruxolitinib
RAN:	Recuento absoluto de neutrófilos
RHC:	Respuesta hematológica completa
RM:	Remisión molecular

SHE:	Síndromes hipereosinofílicos
SP:	Sangre periférica
TALO:	Trasplante alogénico
TE:	Trombocitemia esencial
TPO:	Trombopoyetina
TV:	Trombosis venosa
TVP:	Trombosis venosa profunda

1. Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas (NMPCC) *BCR::ABL1* negativas

1.1 Definición y clasificación

Las NMPCC clásicas son un grupo heterogéneo de enfermedades clonales de la célula madre hematopoyética, caracterizadas por aumento de la proliferación eritroide, mieloide y megacariocítica que provoca un aumento de células maduras en SP. Comprenden a la PV, TE, MFP, LEC, LNC y las NMP no clasificables. La clasificación actual más aceptada es la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) con revisión en 2022 (Tabla 1), basada en criterios clínicos, histológicos y moleculares.

Tabla 1. Clasificación de las neoplasias mieloides crónicas - OMS: revisión 2022

<p>Neoplasias mieloproliferativas (NMP)</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Leucemia mieloide crónica (<i>BCR::ABL1</i> positiva) ➤ Policitemia vera ➤ Trombocitemia esencial ➤ Mielofibrosis primaria <ul style="list-style-type: none"> • MFP etapa prefibrótica/temprana • MFP etapa fibrótica ➤ Leucemia neutrofílica crónica ➤ Leucemia eosinofílica crónica ➤ Neoplasia mieloproliferativa, no clasificable <p>Neoplasias mieloide/linfoide con eosinofilia y fusiones de genes de receptores tirosina-quinasa</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Neoplasia mieloide/linfoide con rearreglo <i>PDGFRA</i> ➤ Neoplasia mieloide/linfoide con rearreglo <i>PDGFRB</i> ➤ Neoplasia mieloide/linfoide con rearreglo <i>FGR1</i> ➤ Neoplasia mieloide/linfoide con rearreglo <i>JAK2</i> ➤ Neoplasia mieloide/linfoide con rearreglo <i>FLT3</i> ➤ Neoplasia mieloide/linfoide con rearreglo <i>ETV6::ABL1</i> <p>Mastocitosis</p>

1.2 Alteraciones moleculares de las NMP

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

1.2.1. Mutaciones líderes: directamente implicadas en conducir al desarrollo del fenotipo mieloproliferativo *BCR::ABL1*(-) en los genes *JAK2*, *CALR* o *MPL*. La frecuencia de las mutaciones se detalla en la figura 1. Estas mutaciones son generalmente mutuamente excluyentes. Sin embargo, recientemente algunos grupos de trabajo han reportado su coexistencia en casos aislados. En la figura 2 se describe el algoritmo de estudio ante la sospecha de una NMPCC.

Mutaciones en *JAK2*

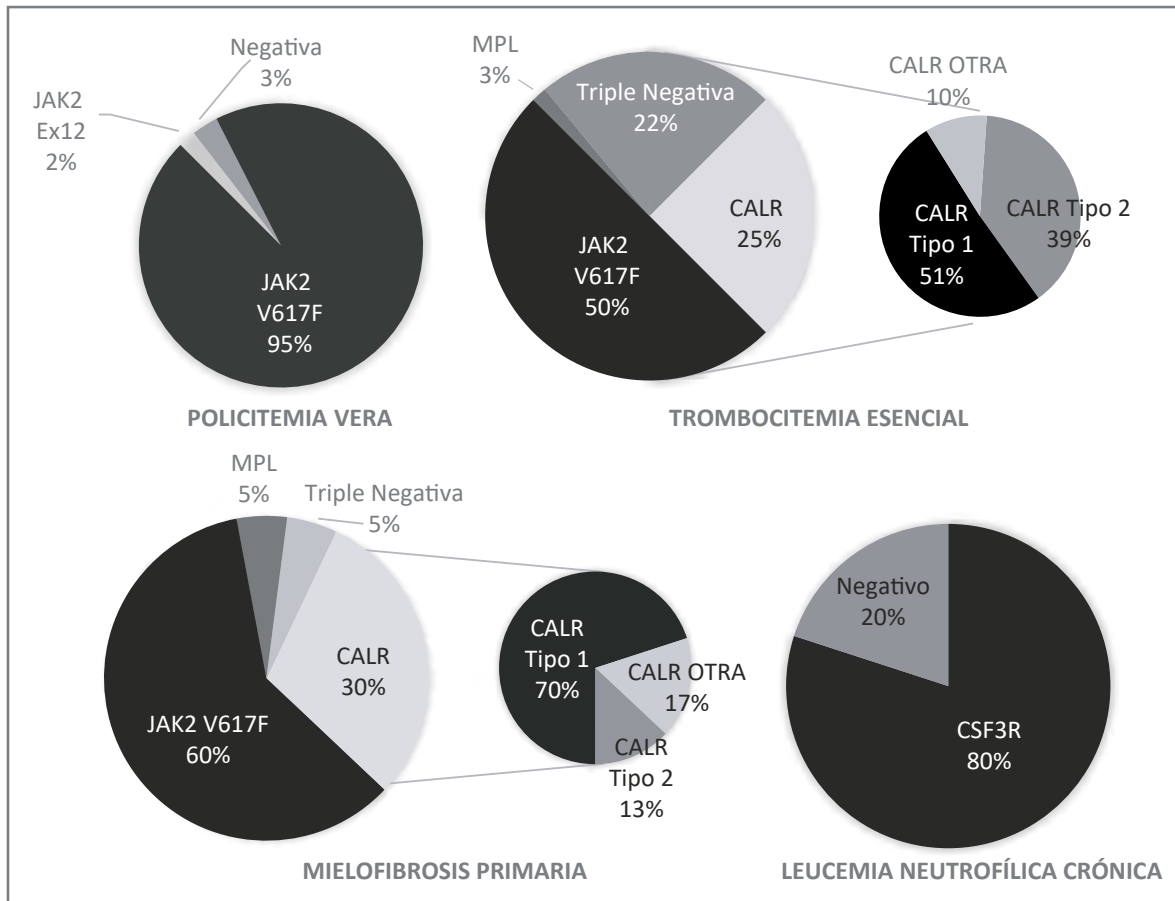
La alteración molecular más frecuente en pacientes con NMPCC *BCR::ABL1*(-), ocurre en el exón 14 (c.1849G>T [p.V617F]) del gen *JAK2* dando lugar a la activación continua de la proteína y la producción descontrolada de células sanguíneas. Otras mutaciones en el gen *JAK2* afectan al exón 12 y consisten en pequeñas inserciones o deleciones. Estos cambios se han descrito únicamente en PV (2-3%) que carecen de la mutación p.V617F.

Implicancia clínica de las mutaciones en *JAK2*

- No permite discriminar entre las distintas NPMCC (PV/TE/MFP), requiriéndose criterios diagnósticos clínicos, de laboratorio e histológicos para su clasificación. Se asocia con aumento del riesgo de trombosis arterial. Se presenta en pacientes de mayor edad, con niveles mayores de Hb, leucocitosis y menor recuento plaquetario. En PV una carga alélica de *JAK2*V617F mayor al 50% se asocia a mayor transformación fibrótica, mientras que en pacientes con MFP, niveles bajos son de mal pronóstico.

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

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



Mutaciones en *CALR*

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

Implicancia clínica de las mutaciones en *CALR*

- La evolución clínica de los pacientes *CALR*(+) sería más indolente que la de los pacientes con mutaciones en *JAK2*.
- En el caso de la TE, los pacientes *CALR*(+) presentan, respecto a los *JAK2*(+), cifras superiores de plaquetas e inferiores de leucocitos y Hb. La frecuencia de trombosis en este subgrupo es significativamente menor, mientras que existen datos controvertidos acerca de la evolución a MF post-TE.
- En el caso de la MFP, *CALR*(+) se asocia a menor probabilidad de presentar anemia, trombocitopenia, leucocitosis y menor requerimiento transfusional. Estos pacientes se incluyen en categorías DIPSS-plus inferiores a los que presentan la mutación *JAK2V617F* con una sobrevida más prolongada. Esta mejor sobrevida estaría restringida a los portadores de mutaciones *CALR* tipo I/I-símil (+), mientras que la sobrevida de pacientes con mutaciones *CALR* tipo II/II-símil (+) no difiere de aquella de los *JAK2*(+).

Mutaciones en *MPL*

Estas mutaciones ocurren en el exón 10 del receptor de trombopoyetina (*MPL*) que afectan principalmente al aminoácido 515, siendo las más frecuentes: c.1544G>T (W515L) y c.1543_1544delinsAA (W515K). Menos frecuentemente se observan mutaciones en el aminoácido 505 (p.S505N). Las alteraciones descritas en esta región provocan una ganancia de función mediante la activación constitutiva de la vía de transducción de señales JAK-STAT dependiente de este receptor.

Implicancia clínica de las mutaciones en *MPL*

- Se han descrito entre el 5-11% en MFP y en el 1-4% de TE. No se han descrito mutaciones del gen *MPL* en pacientes con PV.

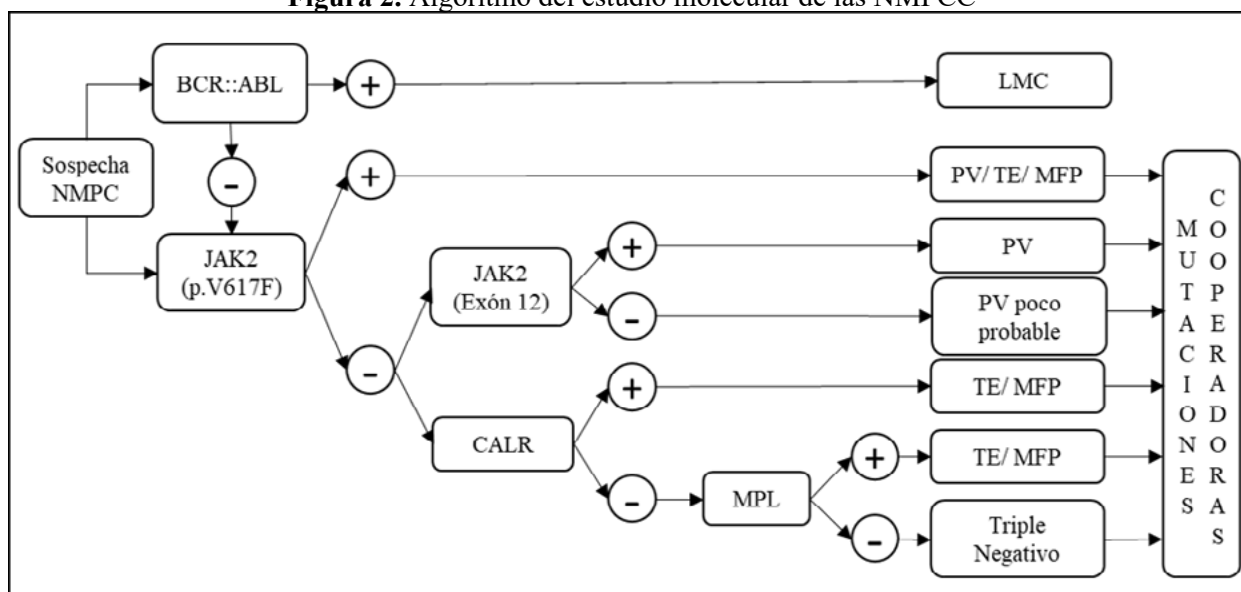
Mutaciones en *CSF3R*

Las alteraciones moleculares en el receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos (*CSF3R*) alteran su capacidad para regular la diferenciación de granulocitos y promueven la proliferación de neutrófilos maduros. La variante más frecuente es c.1853C>T (p.T618I) que da como resultado una dimerización del receptor independiente del ligando que promueve la activación de la ruta *JAK2*.

Implicancia clínica de las mutaciones en *CSF3R*

- Las mutaciones en *CSF3R* son identificadas en >60% de los casos con LNC.
- Existe cierta evidencia que la presencia de mutaciones en *CSF3R* y *ASXL1*, junto al recuento alto de leucocitos y trombocitopenia pueden definir un subconjunto de pacientes con LNC de mayor riesgo. Sin embargo, existen datos limitados sobre los factores pronósticos y la supervivencia. En consecuencia, no existe un modelo de riesgo o un sistema de puntuación pronóstico.

Figura 2. Algoritmo del estudio molecular de las NMPCC



1.2.2. Mutaciones cooperadoras: son mutaciones en reguladores epigenéticos (*TET2*, *IDH1/2*, *ASXL1*, *EZH2*, *DNMT3*), en la maquinaria de empalme del ARN (*SRSF2*, *U2AF1*, *SF3B1*, *ZRSR2*) y en la regulación de la transcripción (*TP53*, *NF-E2*, *RUNX1*).

- Se hallan involucradas en el proceso de transformación neoplásica y frecuentemente se asocian con progresión de enfermedad, son más prevalentes en pacientes con MFP o MF post-PV/TE (Tabla 2).
- La presencia de mutaciones en *ASXL1*, *IDH1/2*, *EZH2* y/o *SRSF2* conforma un subgrupo de alto riesgo molecular, asociado a menor supervivencia y a mayor riesgo de transformación leucémica. Estas alteraciones moleculares han sido incorporadas a las nuevas escalas pronósticas en MF y en casos seleccionados pueden ser útiles para la decisión terapéutica. La secuenciación por NGS es una técnica disponible en nuestro país y puede utilizarse para estudiar el panel de estos genes.

Tabla 2. Implicancia clínica de mutaciones en pacientes con NMPCC

NMPCC	Genes mutados asociados con:		Mutaciones asociadas con progresión a LMA
	Pronóstico favorable	Pronóstico desfavorable	
TE		<i>EZH2, SF3B1</i>	<i>DNMT3A, SRSF2, IDH1/2, XPD</i>
PV			<i>DNMT3A, SRSF2, IDH1/2, XPD</i>
MFP	<i>CALR tipo I/I-símil</i>	<i>ASXL1, SRSF2, EZH2</i>	<i>IDH1/2, SRSF2, ASXL1, U2AF1, TP53</i>
LNC		<i>ASXL1</i>	

1.3. Alteraciones citogenéticas de las NMPCC

Se observan en muy bajo porcentaje al diagnóstico y la mayoría no son específicas de una patología en particular. Sin embargo, los estudios citogenéticos son de relevancia pues permiten:

- Confirmar clonalidad y descartar una mieloproliferación reactiva.
- Excluir el rearrreglo *BCR::ABL1* para hacer el diagnóstico de PV, TE o MFP.
- Evaluar si existe progresión cariotípica durante la transformación leucémica.
- Identificar población de peor pronóstico en MFP (como -7/7q-, inv(3)/3q21, i(17q), 12p-/12p11.2, 11q-/11q23, trisomías autosomales distintas a +9 y +8) dado que están incluidas en los modelos actuales de estratificación pronóstica.

1.4. Alteraciones anatomopatológicas de MO

El estudio anatomopatológico de la MO es fundamental para el diagnóstico correcto de las NMPCC (muestra óptima 3 cm y no menor de 1,5 cm)

- Realizar de rutina coloración H&E y tinciones especiales de Giemsa, técnica de Perls (hierro), técnica de Gomori para fibras de reticulina y eventualmente tricrómico para fibras colágenas.
- Debe efectuarse la inmunomarcación de CD34 para detectar aumento de células precursoras (blastos).
- Cuando se encuentra fibrosis en la biopsia obtenida debe realizarse la gradación de la misma (ver sección MF)
- En la tabla 3 se describen las diferencias anatomopatológicas de cada entidad. En ocasiones es difícil diferenciar entre las distintas NMPCC; sin embargo, algunas características histológicas observadas en la BMO pueden ser de ayuda en la categorización de las mismas.
- Es fundamental una fluida comunicación multidisciplinaria para un correcto diagnóstico final, teniendo en cuenta los aspectos clínicos, laboratorio, hallazgos en el FSP, estudios genéticos/moleculares y anatomopatológicos.

Tabla 3. Características histológicas que permiten diferenciar a las NMPCC

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

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

Bibliografía

- Alaggio R, Amador C, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1720-1748.
- Buhr T, Hedeba K, Vassiliki K et al. European Bone Marrow Working Group trial for reproducibility of World Health Organization criteria to discriminate essential thrombocythemia from prefibrotic primary myelofibrosis.
- Jang, Mi-An and Choi, Chul Won. Recent insights regarding the molecular basis of myeloproliferative neoplasms. *Korean J Intern Med* 2020;35:1-11
- Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS. Somatic mutation of *CALR* Reticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2013; 369: 2379-90.
- Nangalia J, Massie C, Baxter E et al. Somatic *CALR* mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated *JAK2*. *N Engl J Med*. 369:2391-405, 2013.
- Pardanani A, Lasho TL, Laborde RR, et al. CSF3R T618I is a highly prevalent and specific mutation in chronic neutrophilic leukemia. *Leukemia* 2013;27:1870-1873.
- Rotunno G, Mannarelli C, Guglielmelli P et al. Impact of *CALR* Reticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocythemia. *Blood*. 2014; 123:1552.
- Tefferi A, Barbui T. Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia: 2015 update and Diagnosis, risk stratification and management. *Am Jour of Hemat*. 2015, 90:2.
- Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances. *Am J Hematol*. 2016; 91: 50- 58.
- Tefferi A, Gangat N, Pardanani A, Crispino JD. Myelofibrosis: Genetic Characteristics and the Emerging Therapeutic Landscape. *Cancer Res*. 2022 Mar 1;82(5):749-763.
- Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023 May;98(5):801-821.
- Thiele J. Standardization of bone marrow features- does it work in hematopathology for discrimination of different disease patterns? *Histol histopathol*. 2005; 20: 633-644.
- Teofili L, Giona F, Martini M, Cenci T, Guidi F, Torti L et al. Markers of myeloproliferative diseases in childhood polycythemia vera and essential thrombocythemia. *J Clin Oncol*. 2007; 25:1048-52.
- Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Pardanani A, Tefferi A. Clinical correlates of *JAK2V617F* presence or allele burden in myeloproliferative neoplasms: a critical reappraisal. *Leukemia*. 2008; 22:1299-307.
- Vardiman J. Myeloproliferative Neoplasms. *Hematopathology*. Jaffe E, Harris N, Vardiman J, Campo E, Arber C Elsevier Saunders 2011, 698-732

2. Policitemia vera

2.1. Definición

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

La evolución típica presenta 2 etapas:

- Fase policitémica o proliferativa
- Fase post policitémica o de MF post PV: con fibrosis igual o mayor a MF 2, esplenomegalia progresiva, anemia, leucoeritroblastos o síntomas constitucionales.

2.2. Criterios diagnósticos

Tabla 4. Criterios diagnósticos revisión OMS 2022

<p>Mayores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hb mayor a 16.5 gr/dL en hombres y 16 gr/dL mujeres • Hematocrito mayor a 49% en hombres y 48% mujeres • BMO que muestra hiperplasia para la edad con crecimiento trilineal (panmielosis) incluyendo proliferación prominente eritroide, granulocítica y megacariocítica con MK pleomórficos maduros de diferentes tamaños* • Presencia de mutación JAK2V617F o JAK2 exón 12
<p>Menores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivel sérico de EPO disminuido
<p>Para realizar diagnóstico se requieren: - 3 criterios mayores - 1 o 2 criterios mayores + 1 menor</p>
<p><i>* La BMO puede no ser requerida en casos de Hb >18.5 g/dL/Hto >55% en hombres o Hb >16.5 g/dL/Hto >49.5% en mujeres en caso de mutación Jak2 positiva y EPO subnormal</i></p>

2.3 Manifestaciones clínicas

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

2.4. Diagnósticos diferenciales

Tabla 5. Causas de eritrocitosis

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

2.5. Policitemia vera enmascarada y NMP inclasificable

Para pacientes con aumento documentado de Hb/Hto con respecto a su basal, asociado a una mutación JAK2, a pesar de que los niveles de Hb /Hto no lleguen a los definidos por la OMS.

2.6. Estudios habituales y de valor diagnóstico para PV

- Laboratorio: hemograma completo con índices hematimétricos y frotis de FSP, perfil férrico, LDH, ácido úrico, gases arteriales y saturación O₂.
- Dosaje de EPO sérica: si es elevado es poco probable el diagnóstico de PV y si es bajo es altamente sugestivo de PV (sensibilidad y especificidad del 90-95%). Subnormal 85%. El valor normal no excluye PV.
- Estudio molecular JAK2 V617F. En caso de que sea negativo, se busca la mutación en el exón 12.
- BMO. Se sugiere realizar en el diagnóstico (C1). Útil para confirmar diagnóstico y evaluar el grado de fibrosis inicial con fines pronósticos, ya que ésta podría predecir una progresión más rápida a MF post PV.
- Estudio citogenético y/o NGS de médula ósea: nos puede brindar información adicional de pronóstico.
- Medición de tamaño de hígado y bazo por imágenes.
- Masa eritrocitaria: eritrocitos marcados con ⁵¹Cr y albúmina con ¹²⁵I, permiten evaluar volumen total y masa eritrocitaria en casos dudosos.

2.6.1 Anatomía patológica de MO.

Diagnóstico histopatológico:

1. Fase policitémica: celularidad: 35-100% (media 80%), usualmente hiper celular para la edad del paciente, con obliteración frecuente de los espacios paratrabeculares.

- Panmielosis: incremento de las tres series, habitualmente con predominio de serie roja y megacariocítica.
- Eritropoyesis normoblástica con tendencia a la confluencia de nidos eritroides (aumentados en su tamaño). Se sugieren técnicas para destacar la diferencia entre serie mieloide y eritroide. La coloración con Giemsa es indispensable y, si es necesario, inmunohistoquímica para la detección de mieloperoxidasa (MPO), glicoforina A y CD71.
- Granulopoyesis con morfología normal y habitualmente con desviación a izquierda.
- MK aumentados en número, de aspecto pleomórfico (tamaño variado) e hiperlobulación, con disposición aislada o en pequeños agregados.
- Hierro de depósito en siderófagos ausente o disminuido.
- Fibrosis de inicio (habitualmente perisinusoidal) aproximadamente en un 10-20% de los casos.
- Eritrosis secundaria: espacios paratrabeculares habitualmente no obliterados, nidos eritroblásticos habitualmente no confluentes, MK de aspecto normal, ausencia de fibrosis, presencia de depósitos de hierro.

2. Fase gastada: mielofibrosis postpolicitémica

- Reducción del volumen y número de nidos eritroides.
- Desviación acentuada a la izquierda en granulocitos. ∓ MK anómalos en pequeños agregados.
- Fibrosis reticulínica perisinusoidal inicial que luego se extiende al resto de la MO. Finalmente fibrosis colágena y reducción de la celularidad (hallazgos similares a MFP) y evolución a mioesclerosis.
- Presencia de hemosiderina.
- Pueden hallarse blastos CD34+ hasta un 10%.

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

2.7. Factores de riesgo

A. Factores de riesgo para sobrevida

- La mediana de sobrevida es de 18,9 años, y asciende a 24 años en los pacientes menores de 60 años.
- La edad avanzada, la leucocitosis mayor de $13 \times 10^9/L$, la leucocitosis progresiva, cariotipo anormal,

presencia de mutaciones no líderes (SRSF2 e IDH2) y el antecedente de evento trombótico son factores de pronóstico adverso.

B. Factores de riesgo para transformación a LMA o fibrosis

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

C. Factores de riesgo para trombosis y sangrado

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

2.8 Índice pronóstico PV: MIPSS PV (*mutation-enhanced international prognostic model for PV*)

Modelo pronóstico clínico, y genético que determina tres categorías de riesgo:

- bajo (0 a 1 punto) con una supervivencia media de 24 años,
- intermedio (2 a 3) con supervivencia media de 13.1 años,
- alto riesgo (más de tres puntos) con una supervivencia media de 3.2 años.

Las variables son: edad mayor a 67 (3 puntos), leucocitosis mayor $15 \times 10^9/L$ (2 puntos), cariotipo anormal (1 punto) mutación SRSF2 (3 puntos).

2.9 Tratamiento

Objetivos del tratamiento

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

Se recomienda la corrección de los factores de riesgo cardiovascular en todos los pacientes (C1):

cese del hábito de fumar, control del peso, de presión arterial y de la glucemia, uso de estatinas en caso de dislipidemias, estableciendo un plan de ejercicios físicos acorde a la edad y función cardiovascular.

Todos los pacientes, independientemente del riesgo, deberían tener flebotomías programadas para mantener hematocrito menor a 45% y dosis baja de aspirina.

Tabla 6. Tratamiento adaptado al riesgo

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

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

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

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

a) Flebotomía en PV (C1)

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

b) Antiagregación (C1)

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

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

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

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

Resistencia/Intolerancia a la HU en PV

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

1. Necesidad de flebotomía inaceptablemente frecuente para mantener Hto < 45%.
2. Mieloproliferación no controlada, plaquetas > 400 x 10⁹/L y leucocitos > 10 x 10⁹/L
3. Fracaso para reducir la esplenomegalia masiva* en más de un 50% medido por palpación,
4. Falla para aliviar los síntomas relacionados a la esplenomegalia.
5. Recuento absoluto de neutrófilos < 1,0 x 10⁹/L o recuento de plaquetas < 100 x 10⁹/L o Hb < 10 g/dl, a la dosis mínima de HU requerida para lograr una respuesta completa o parcial clínico hematológica.
6. Trombosis o hemorragia relacionada a la enfermedad a pesar del tratamiento.
7. Presencias de úlceras u otras toxicidades no hematológicas relacionadas a HU, tales como manifestaciones mucocutáneas, síntomas gastrointestinales, neumonitis o fiebre con cualquier dosis de HU.
8. Falla en el control de los síntomas relacionados a la enfermedad.

*Esplenomegalia > a 10 cm debajo del margen costal.

2. IFN Interferón (C1)

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

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

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

- IFN- α convencional: 3 MU tres veces por semana.
- peg-IFN- α 2a: 45 a 90 mcg por semana pudiendo aumentarse hasta 180 mcg por semana.
- peg IFN- α 2b: 40 a 80 mcg por semana.

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

Formas de presentación:

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

d) Citorreducción 2da línea:

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

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

e) Manejo de los síntomas: tratamiento del prurito

Medidas no farmacológicas: evitar los factores precipitantes, como la piel seca y realizar control de la temperatura ambiente y del agua utilizada para bañarse.

Medidas farmacológicas:

1. Antihistamínicos bloqueantes H1 y H2: difenhidramina, ciproheptadina, hidroxicina, fenoxifenadina, terfenadina.
2. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: tasa de respuesta de hasta 50%: paroxetina 20 mg/día.
3. Ruxolitinib.
4. IFN.
5. PUVA (*psoralen ultraviolet light A*).

Bibliografía

- Kremyanskaya, Mascarnhas, Hoffman. Why does my patient have erythrocytosis? *Hematol Oncol Clin N Am.* 2012; 26: 267-283.
- Kiladjian J-J, Chevret S, Dosquet C et al. Treatment of Polycythemia Vera with Hydroxyurea and Pipobroman: Final Results of a Randomized Trial Initiated in 1980. *J Clin Oncol.* 2011; 29:3907- 3913.
- Kornblihtt LI, Vassallu PS, Heller P, Molinas FC. Diez Años de Experiencia con Anagrelide en el Tratamiento de la TE. *Medicina.* 2002; 62:231-236.
- Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R et al. Cardiovascular Events and Intensity of Treatment in Polycythemia Vera. *NEJM.* 2013, 368:22-33.
- Passamonti F et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia.* 2010, 24(9):1574-1579.
- Tefferi A et al. Polycythemia Vera: Historical oversight, diagnostic detail and therapeutic views. *Leukemia.* 2021;35:3339-3351.

- Tefferi A., Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013, 27:1874-1881.
- Tefferi A, Pardanari A. Myeloproliferative Neoplasms: A Contemporary Review. *JAMA Oncology*. Abril 2015 (1).
- Tefferi A, Barbui T. Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia: 2015 update and Diagnosis, risk stratification and management. *Am Journal of Haematology*. 2015 (90): 2.
- Vanucchi A et al. Ruxolitinib versus Standard Therapy for the Treatment of Polycythemia Vera. *N Engl J Med*. 2015; 372:426-435.
- Vanucchi A. How I treat Polycythemia Vera. *Blood*. 2014 (124), 22.

3. Trombocitemia esencial

3.1 Definición

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

3.2 Manifestaciones clínicas

- Hallazgo en hemograma de rutina en paciente asintomático (50%).
- Síntomas vasomotores por obstrucción de la microcirculación (23-43%)
- Prurito, y cefalea
- Trombosis y/o hemorragia al diagnóstico (11 a 25%).
- Esplenomegalia leve (< 5 cm) y/o hepatomegalia (10-15%).
- Síntomas constitucionales: fatiga, pérdida de peso, sudoración nocturna (poco frecuente).

3.3 Criterios diagnósticos

Tabla 7. Criterios diagnósticos revisión OMS 2022

<p>Criterios mayores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recuento plaquetario sostenido > 450 x 10⁹/L • BMO: proliferación predominante de MK con aumento de formas grandes, morfología madura y núcleos hiperlobulados, con celularidad normal o ligeramente aumentada de las series granulocítica y eritroide y rara vez aumento de fibras de reticulina (grado 1). • No debe reunir criterios de la OMS para LMC BCR-ABL +, PV, MFP, SMD o cualquier otra neoplasia mieloide. • Demostración de la mutación <i>JAK2V617F</i>, <i>CALR</i> o <i>MPL W515L/K</i>
<p>Criterio menor</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presencia de un marcador clonal o ausencia de trombocitosis reactiva.
<p>Diagnóstico: se deben cumplir los cuatro criterios mayores, o tres mayores y uno menor.</p>

3.4 Diagnósticos diferenciales

Tabla 8. Causas de trombocitosis

Primarias	Reactivas
<p>Clonales TE, PV y MF manifiesta Fase prefibrótica de MF LMC MDS/NPM SMD (5q-) ARSA- T</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones agudas y crónicas (TBC-neumonía) • Injuria tisular (IAM, pancreatitis, post estado quirúrgico particularmente cirugía ortopédica, quemaduras) Procesos inflamatorios crónicos • Enfermedad inflamatoria intestinal, celiaquía • Colagenopatía-Vasculitis Anemia hemolítica • Trombocitosis de rebote (post QT o PTI) Hemorragia - • Ferropenia y su corrección Post- esplenectomía • Neoplasias (tumores sólidos, linfomas) • Drogas: vincristina, epinefrina, ATRA • Citoquinas - Factores de crecimiento • Insuficiencia renal - Síndrome nefrótico • Ejercicio extremo • Deficiencia de B12 • Supresión de la adicción alcohólica
<p>No clonales Trombocitosis hereditaria</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Neoplasias (tumores sólidos, linfomas) • Drogas: vincristina, epinefrina, ATRA, citoquinas - Factores de crecimiento • Insuficiencia renal - Síndrome nefrótico • Ejercicio extremo • Supresión de la adicción alcohólica

3.5 Anatomía patológica de MO

Diagnóstico histopatológico:

- La celularidad es normal o moderadamente hipercelular.
- Patrón histoarquitectural general conservado.
- MK: de tamaño grande o gigante, de ubicación centromedular en nidos laxos o dispersos, Cito- plasma abundante, núcleos con hiperlobulaciones.
- Serie mieloide y eritroide en número normal o levemente incrementado.
- Fibras reticulínicas con patrón normal o mínimamente incrementadas (el incremento significativo aleja el diagnóstico de TE), hasta un 3% puede tener fibrosis mínima, y una terapéutica previa pueda inducir la fibrosis.
- Presencia de hemosiderina en un 40-70% de los casos.
- No se observan blastos ni alteraciones displásicas de la serie granulocítica y la hematopoyesis extramedular es rara.
- Es importante establecer el diagnóstico diferencial con el estadio prefibrótico de la MFP (punto 4.2.2).

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

3.7 Factores de riesgo de hemorragia y trombosis

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

Factores de riesgo de hemorragia

- Alto recuento plaquetario: recuentos $> 1.000 \times 10^9/L$, el riesgo aumenta exponencialmente por encima de dicho valor.
- Presencia de trastorno de von Willebrand adquirido. Generalmente se asocia a valores elevados de plaquetas, aunque puede presentarse en pacientes con recuentos inferiores a $1.000 \times 10^9/L$. Se recomienda estudiar en pacientes con manifestaciones hemorrágicas.

Factores de riesgo de trombosis

- Se recomienda estratificar a los pacientes según el índice R-IPSET revisado (*Revised International Prognostic Score for Thrombosis in Essential Thrombocythemia*) para la adecuación del tratamiento. El mismo considera: edad, sexo, trombosis previa, y presencia de JAK2, para la categorización en los grupos de riesgo detallados en la tabla 9.
- Si bien la leucocitosis ha demostrado ser un factor de riesgo para eventos trombóticos en TE, así como un factor adverso asociado a mortalidad, no constituyó un factor independiente para ser incluido en el índice IPSET.

Factores de riesgo de transformación

- Se recomienda el uso del índice de riesgo MIPSS (Tabla 9) para evaluar la sobrevida y riesgo de progresión en pacientes jóvenes.

Tabla 9. Índice IPSET-Revisado y MIPSS

IPSET r		MIPSS-TE		Calculador de riesgos personalizado para NMP
		Factor	Puntos	
Muy bajo riesgo	<=60 años JAK 2 NEG Sin historia de trombosis	Mutación de alto riesgo	2	Alteraciones genómicas agregadas más factores clínicos (edad, Hb, GB, plaquetas, sexo, trombosis previa, esplenomegalia)
Bajo riesgo	< o = 60 años JAK 2 POS Sin historia de trombosis	>60 años	3	
Riesgo intermedio	>60 años JAK 2 NEG Sin historia de trombosis	Sexo masculino	1	
Alto riesgo	>60 años JAK 2 POS o Historia de Trombosis	Recuento de GB >11.000/mm ³	1	
<p><i>MIPSS: índice total: 0-1 puntos: riesgo bajo; 2-5 puntos: riesgo intermedio; 6 o más puntos: riesgo alto. Mutaciones de alto riesgo: SF3B1, SRSF2, TP53 and U2AF1</i></p>				

3.8 Tratamiento

Objetivos del tratamiento

- Controlar síntomas.
- Resolver los trastornos de la microcirculación.
- Prevenir las complicaciones trombóticas y hemorrágicas.
- El tratamiento debe adecuarse de acuerdo a los síntomas, riesgo de hemorragia y riesgo trombótico de cada paciente.

Control de síntomas / Trastornos de la microcirculación

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

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

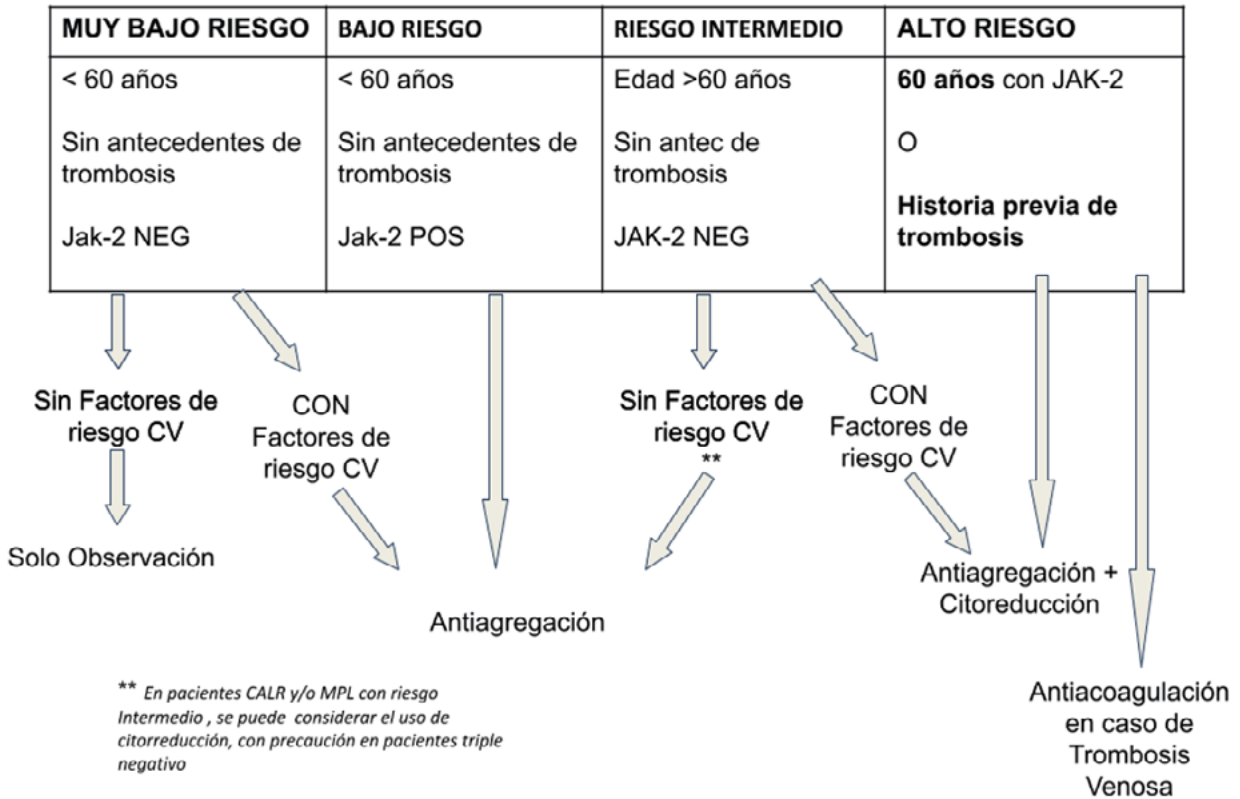
Tratamiento / Prevención de las manifestaciones hemorrágicas

- Se sugiere iniciar tratamiento citorreductor en pacientes con manifestaciones hemorrágicas asociadas a trastorno de von Willebrand adquirido.
- No se recomienda tratamiento citorreductor basado solo en el recuento de plaquetas.
- Se hace excepción en casos de recuentos plaquetarios mayores a 1.500.000, los cuales son considerados de alto riesgo y deben ser citorreducidos (recomendación en guías del NCCN).
- Se recomiendan pautas de alarma y observación cercana al iniciar tratamiento antiagregante en pacientes con recuentos de plaquetas > 1.000 x 10⁹/L.

Prevención / Tratamiento de las complicaciones trombóticas

- Se recomienda el control estricto de todos los FRCV.

De acuerdo a los grupos de riesgo definidos según el score r-IPSET y la presencia de factores de riesgo CV, se sugieren las siguientes medidas terapéuticas:



La dosis de AAS indicada es a dosis baja (70-100 mg), datos extrapolados del estudio ECLAP en PV.

El uso de doble dosis especialmente en pacientes de alto riesgo y JAK2 (+) es experimental.

El rol del uso de clopidogrel o equivalentes no es claro pero a menudo son intercambiables.

Tener en cuenta el uso de PPI en pacientes mayores de 70 años por el riesgo de hemorragia.

Tratamiento citorreductor (ver Citorreducción en PV)

- El logro de cifras de plaquetas por debajo de $400 \times 10^9/\text{mm}^3$ y de leucocitos menor a $10 \times 10^9/\text{L}$ se define como respuesta hematológica completa. Sin embargo, en los trabajos que demuestran el beneficio de la citorreducción con hidroxiaurea el objetivo fue recuento de plaquetas debajo de $600 \times 10^9/\text{mm}^3$ por lo que este es un objetivo razonable en la práctica clínica diaria (C2A).
- El recuento de plaquetas no se correlaciona con el riesgo de eventos trombóticos, por lo que no se conoce el número diana de plaquetas, ni la seguridad de la respuesta según los criterios de ELN.
- En pacientes de alto riesgo es ideal llevar el valor de plaquetas a valor normal, sin embargo, una diana de $600.000/\text{mm}^3$ puede ser apropiada en las otras poblaciones.
- Valorar también terapia citorreductora en casos de: leucocitosis progresiva, esplenomegalia progresiva o sintomática

Agentes citorreductores

a) Hidroxiaurea:

- Fármaco de elección
- La citorreducción con HU se asoció a reducción de eventos trombóticos y es la base para su utilización en pacientes de alto riesgo, asociado con AAS.

b) Interferón:

- Recomendado su uso en pacientes jóvenes con evidencia de mayor reducción de la carga alélica de JAK2.
- En intolerancia o resistencia a la HU o INF podría plantearse el uso de anagrelide (C2A)

c) Anagrelide:

- Demostró no inferioridad comparado con hidroxiurea, pero en algunos trabajos se lo asocia a aumento del riesgo de trombosis arterial, hemorragia severa y transformación a MF especialmente en pacientes JAK2 positivos. Su uso se reserva a casos con fallo a otras terapias.
- Dosis inicial: 0.5 mg cada 12 hs por 7 días y luego aumentar 0.5 mg por día por semana hasta lograr respuesta. Evitar dosis mayores de 4 mg/día.
- Efectos colaterales: palpitaciones, cefaleas, edemas por aumento de la permeabilidad vascular, disnea e insuficiencia cardíaca congestiva, fatiga, náuseas, diarrea, mareos, inestabilidad y algunos casos de alucinaciones.
- Es necesario el monitoreo de la función cardíaca y está contraindicado en pacientes con disminución de la fracción de eyección del VI menor del 50%.
- Forma de presentación: cápsulas de 0,5 y 1 mg en envases x 100.
- La combinación de anagrelide e HU en bajas dosis ha sido de utilidad para lograr mayor efectividad

Embarazo

- La frecuencia de embarazo en NMP es de 3.2/100.000 embarazos
- Alto riesgo de complicaciones tromboembólicas, abortos recurrentes, muerte intrauterina, parto prematuro, retardo del crecimiento fetal y preeclampsia
- Embarazo de alto riesgo definido como:
 - historia de trombosis o hemorragia (en embarazo o no),
 - complicaciones obstétricas previas, necesitando acelerar el parto a la 37ª semana o en el desarrollo de cualquier complicación,
 - plaquetas mayores a 1.000.000 y hematocrito de 45-50%.

Recomendaciones

- Las complicaciones maternas son relativamente bajas 1.8% de trombosis mayores y 2.4% de hemorragias mayores (complicaciones más frecuentes en PV vs TE).
- En los casos de embarazo de alto riesgo se recomienda el uso de citorreducción con interferón.
- Reducción del riesgo de complicaciones:
 - a) mantener el hematocrito entre 40-45%
 - b) plaquetas menores a 1 millón
 - c) aspirina 50-100 mg/día
 - d) cambiar a heparina una a dos semanas previas al parto y continuar hasta 6 semanas postparto
 - e) en caso de eventos arteriales previos mantener la aspirina hasta una semana previa al parto y realizar el cambio a heparina
 - f) en ausencia de complicaciones hemorrágicas la aspirina debe ser reiniciada la más pronto posible.

Bibliografía

- Barbui T, Finazzi G, Carobbio A. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood*. 2012; 120 (26):5128-33.
- Bertozzi I, MD, Peroni E. Thrombotic risk correlates with mutational status in true ET. 2016.
- Birgegård G, Besses C, Griesshammer L et al. Treatment of essential thrombocythemia in Europe: a prospective long-term observational study of 3649 high-risk patients in the Evaluation of Anagrelide Efficacy and Long-term Safety study . *Haematologica*. 2018; 103(1): 51–60.
- Cabagnols X, Defour JP, Ugo V. Differential association of calreticulin type 1 and type 2 mutations with

- myelofibrosis and essential thrombocythemia:relevance for disease evolution. *Leukemia*. 2015; 29(1): 249- 52.
- Carobbio A, Thiele J, Passamonti F. Risk factors for arterial and venous thrombosis in OMS-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood*. 2011; 117:5857-9.
 - Gisslinger H, Gotic M, Holowieck J, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in OMS-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood*. 2013; 121(10): 1720–1728.
 - Godfrey A, Green AC, Harrison CN. Essential thrombocythemia: challenges in clinical practice and future prospects. *Blood*. 2023;141(16)1943-1953
 - Rumi E, Pietra D, Ferretti V. JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. *Blood*. 2014;123:1544-51.
 - Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. Mutation-enhanced international prognostic systems for essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Br J Haematol*. 2020; 189: 291- 302
 - Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia:2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J hematol*. 2022;95(12):1599-1613.
 - Yacoub A, Mascarenhas J, Kosiorek H et al. Pegylated interferon alfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea. *Blood*. 2019; 134(18): 1498–1509.

4. Mielofibrosis primaria

4.1 Definición

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

4.2 Diagnóstico

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

- FSP: característico cuadro leucoeritroblástico y dacriocitos.
- BMO:
 - Inmunofenotipo por citometría de flujo.
 - Estudio citogenético.
 - Estudio molecular para mutación de *BCR::ABL* y *JAK2 V617*, si negativos: *CALR* y *MPL*, de manera secuencial. (Ver Figura 2. Algoritmo del estudio molecular de las NMPCC).
- Estudio de mutaciones no conductoras tales como: *ASXL1*; *EZH2*, *TET2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2* y *U2AF1*; en caso de dificultad diagnóstica y/o, en caso de ser necesario, para precisar mejor el pronóstico.

4.2.1 Criterios para el diagnóstico de MFP

Los criterios de la OMS 2022 son los recomendados para el diagnóstico de MF en estadio prefibrótico o en fibrosis ya establecida.

Tabla 10. Criterios diagnósticos OMS 2022 MF en estadio prefibrótico

<p>Criterios mayores (deben cumplirse todos)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proliferación y atipia de MK, fibrosis de reticulina/colágeno ≤ grado 1, acompañado por aumento de la celularidad ajustada a edad de MO. Proliferación granulocítica y, frecuentemente, disminución de la eritropoyesis. • No cumplir criterios OMS para otras neoplasias mieloides. • Presencia de mutación <i>JAK2</i>, <i>CALR</i> o <i>MPL</i> o presencia de otros marcadores clonales*, o ausencia de evidencia de fibrosis reactiva en MO**.
<p>Criterios menores (debe cumplirse al menos 1 de ellos)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anemia no atribuible a otra comorbilidad. • Leucocitosis > 11 x 10⁹/L, con ausencia de blastos en SP • Esplenomegalia palpable • LDH elevada.
<p>*La búsqueda de las mutaciones acompañantes más frecuentes son de ayuda para determinar la naturaleza clonal de la enfermedad. <i>ASXL1</i>, <i>EZH2</i>, <i>TET2</i>, <i>IDH1/IDH2</i>, <i>SRSF2</i>, <i>SF3B1</i>, **Secundaria a infección, enfermedad autoinmune u otra condición inflamatoria, leucemia de células vellosas u otra neoplasia linfóide, cáncer, MTS o mielopatías tóxicas crónicas.</p>

Tabla 11. Criterios diagnósticos OMS 2022 MF “manifiesta” o establecida

<p>Criterios mayores (deben cumplirse todos)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presencia de proliferación y atipia de MK, acompañada de fibrosis de reticulina o fibrosis colágena \geq grado 2. • No cumplir criterios OMS para otras neoplasias mieloides. • Presencia de mutación <i>JAK2</i>, <i>CALR</i> o <i>MPL</i> o presencia de otros marcadores clonales*, o ausencia de evidencia de fibrosis reactiva en MO**.
<p>Criterios menores (debe cumplirse al menos 1 de ellos)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anemia no atribuible a otra comorbilidad • Leucocitosis $> 11 \times 10^9/L$ • Esplenomegalia palpable • LDH elevada (sobre el límite máximo del valor institucional de referencia) • Leucoeritroblastosis
<p><i>*La búsqueda de las mutaciones acompañantes más frecuentes son de ayuda para determinar la naturaleza clonal de la enfermedad. ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1</i></p> <p><i>**Secundaria a infección, enfermedad autoinmune u otra condición inflamatoria, leucemia de células vellosas u otra neoplasia linfóide, cáncer, MTS o mielopatías tóxicas crónicas</i></p>

Criterios diagnósticos de fase acelerada y crisis blástica

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

Tabla 12. Criterios diagnósticos de MF post PV o TE (ICC 2022)

MF post PV	MF post TE
<p>Requeridos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Documentación de diagnóstico previo de PV • Fibrosis en médula ósea \geq grado 2 	<p>Requeridos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Documentación de diagnóstico previo de TE • Fibrosis en médula ósea \geq grado 2
<p>Adicionales (al menos 2):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anemia con ausencia de requerimiento de flebotomía en ausencia de tratamiento citorrreductor • Leucoeritroblastosis • Esplenomegalia en aumento ≥ 5 cm o aparición de nueva esplenomegalia palpable • Síntomas constitucionales* 	<p>Adicionales (al menos 2):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anemia (disminución del valor Hb ≥ 2 g/dL) • Leucoeritroblastosis • Esplenomegalia en aumento ≥ 5 cm o aparición de nueva esplenomegalia palpable • Síntomas constitucionales • Aumento de LDH
<p><i>*Síntomas constitucionales: $> 10\%$ de pérdida de peso en 6 meses, sudoración nocturna, fiebre ($>37,5^\circ C$) inexplicable</i></p>	

4.2.2. Biopsia de MO

Diagnóstico anatómo-patológico MFP estadio prefibrótico

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

Diagnóstico diferencial con TE

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

MFP estadio fibrótico

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

4.3. Pronóstico

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

Tabla 13. Índices pronósticos en MF

VARIABLE	IPSS	DIPSS	DIPSS-plus	MIPSS70	MIPSS70+v2	GIPSS	MYSEC-PM
Edad >65 años	1	1	1				0.15 x c/ año
Síntomas constitucionales ¹	1	1	1	1	2		1
Hemoglobina <10 g/dL	1	2	1	2			
Hemoglobina <11 g/dL							2
Anemia moderada ²					1		
Anemia severa ³					2		
Recuento leucocitario >25 x10 ⁹ /L	1	1	1	2			
Blastos en SP $\geq 1\%$	1	1	1				
Blastos en SP $\geq 2\%$				1	1		
Blastos en SP $\geq 3\%$							2
Cariotipo desfavorable ⁴			1		3	1	

Cariotipo de muy alto riesgo ⁵						4	2	
Recuento plaquetario <100x10 ⁹ /L			1	2				
Recuento plaquetario <150x10 ⁹ /L								1
Requerimiento transfusional de GR			1					
Grado de fibrosis ≥2				1				
Ausencia CALR tipo I/I-símil				1	2			2
1 mutación HMR ⁶				1	2			
≥2 mutaciones HMR ⁶				2	3	1		
Mutación en <i>ASXL1</i>							1	
Mutación en <i>SRSF2</i>							1	
Mutación <i>U2AF1</i> Q157							1	

¹ Síntomas constitucionales: sudoración nocturna, fiebre, pérdida de peso
² Anemia moderada: Hb 8–9.9 g/dL en mujeres y 9–10.9 g/dL en hombres.
³ Anemia severa: Hb <8 g/dL en mujeres y <9 g/dL en hombres.
⁴ Cariotipo desfavorable (DIPSS-plus): cariotipo complejo o rearrreglos de +8,-7/7q-, i(17q), inv(3),-5/5q-,12p-, 11q23
⁵ Cariotipo desfavorable (MIPSSv2/GIPSS): cualquier cariotipo que no sea normal ni VHR o con anomalías únicas de 20q-, 13q-, +9, translocación/duplicación de chr.1 o alteraciones cromosómicas sexuales incluyendo -Y.
⁶ Cariotipo de muy alto riesgo (MIPSSv2/GIPSS): alteraciones simples/múltiples de -7, i(17q), inv(3)/3q21, 12p-/12p11.2, 11q-/11q23 o trisomías autosómicas sin incluir a +8 ni +9.
⁶ Mutaciones HMR (High molecular risk) (MIPSS70): *ASXL1*, *SRSF2*, *EZH2*, *IDH1*, *IDH2*.
⁶ Mutaciones HMR (MIPSSv2/GIPSS): *ASXL1*, *SRSF2*, *U2AF1* Q157

Tabla 14. Definición de riesgo según índice pronóstico

Grupo de riesgo	IPSS		DIPSS		DIPSS Plus		MIPSS70		MIPSS70+ v2		GIPSS		MYSEC-PM	
	Pts	Md SV	Pts	Md SV	Pts	Md SV	Pts	Md SV	Pts	Md SV	Pts	Md SV	Pts	Md SV
Muy bajo									0	NA				
Bajo	0	11.3	0	NA	0	15.4	0-1	NA	1-2	16.4	0	26.4	<11	NA
Intermedio 1	1	7.9	1-2	14.2	1	6.5	2-4	6.3	3-4	7.7	1	8	11-13	9.3
Intermedio 2	2	4.0	3-4	4	2-3	2.9					2	4.2	14-15	4.4
Alto	≥3	2.3	5-6	1.5	≥4	1.3	≥5	3.1	5-8	4.1	≥3	2	>15	2
Muy alto									≥9	1.8				

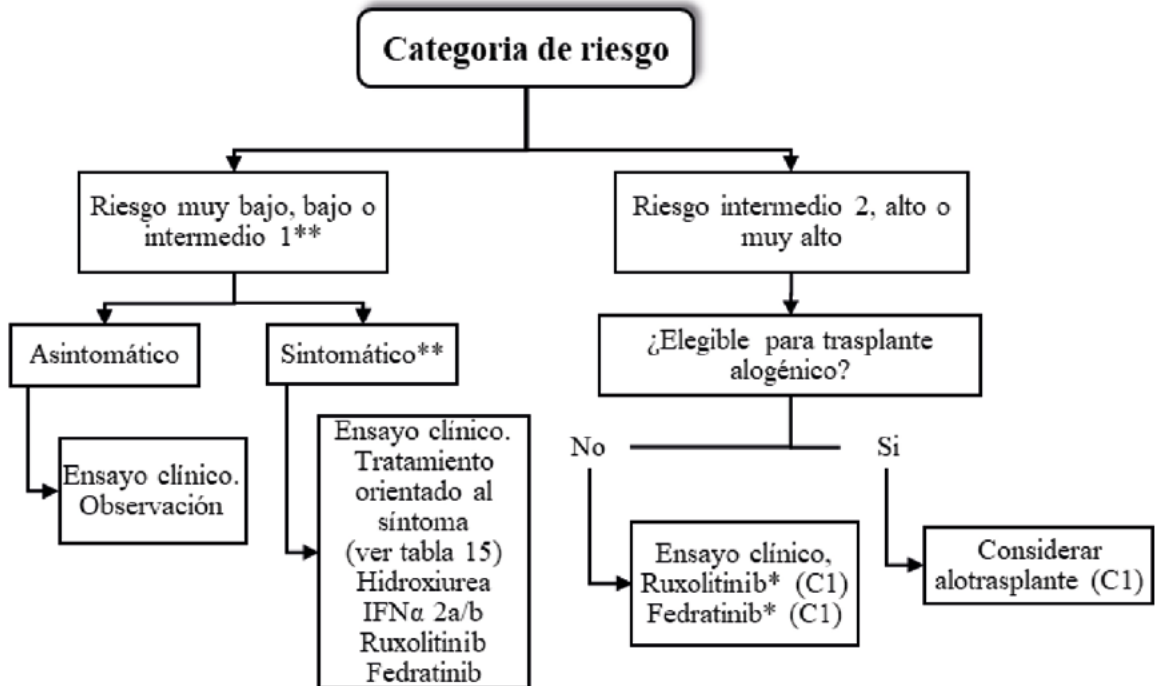
Pts: puntos; Md SV: mediana de supervivencia en años; NA: no alcanzado

4.4 Tratamiento

- Sólo el alotrasplante es potencialmente curativo (±30% morbi-mortalidad).
- Las decisiones terapéuticas en MFP, especialmente en la indicación de trasplante alogénico de MO, deben estar basadas en el pronóstico individual determinado por las escalas de valoración pronóstica.
- Aunque estos índices no han sido validados para MF-PPV o MF- PTE, se sugiere que también sean utilizados en estos casos (C1).
- Hasta el momento no se ha demostrado que la terapia con inhibidores de JAK2 revierta la fibrosis de la MO o induzca remisiones completas o parciales; su mayor beneficio es en el alivio de los síntomas y la
- reducción del tamaño del bazo.

En la figura 3 se plantea el algoritmo de tratamiento.

Figura 3. Algoritmo de tratamiento para MF



**Esplenomegalia o síntomas constitucionales*

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

Tratamiento sintomático de la MF.

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

Tabla 15. Tratamiento dirigido al síntoma en mielofibrosis

Síntoma	Tratamiento	Dosis	% Respuesta	Comentario
Anemia	EPO (C1) Darbopoyetina (C1)	10 000 UI 3 veces/sem 150 mg/sem	20-40%	Mayor eficacia si niveles séricos EPO <125 U/L Duplicar dosis si no eficaz tras 4-8 semana Suspender si no respuesta a 3 meses o aumento esplenomegalia
	Meprednisona (C1)	0,5 mg/Kg/día		
	Nandrolona o (C1) Enantato testosterona (C1)	50 mg IM c/15-30 días 400-600 mg IM/semanal		Evaluar eficacia a 3-6 meses Evaluación prostática
	Danazol (C1)	600 mg/día		Monitorizar toxicidad hepática
	Talidomida (C1)	50 mg/día		Combinar con bajas dosis meprednisona (15-30 mg/d)
	Lenalidomida (C1) (si del 5 (q31))	10 mg/día x 21 de cada 28 días	20-40%	5 mg/día si plaquetas < 100x10 ⁹ /L. Combinar meprednisona oral 15-30 mg/d

Esplenomegalia	Ruxolitinib (C1)	Ver más adelante		
	Fedratinib (C1)	Ver más adelante		
	HU (C1)		40% (respuesta transitoria)	
	Radioterapia (C3)		Tasa de respuesta alta	Toxicidad hematológica severa
	Esplenectomía (C3)		En severas citopenias refractarias	Morbilidad 31-50% Mortalidad perioperatoria 9%
Síntomas constitucionales	Ruxolitinib (C1)	Ver más adelante		
	Fedratinib (C1)	Ver más adelante		
Leucocitosis extrema/progresiva	HU	Se ajusta según respuesta		
<i>Para el tratamiento de la anemia se recomienda comenzar con EPO, luego continuar con danazol y, en ausencia de respuesta, la combinación de danazol con metilprednisona y/o talidomida podría dar un mejor resultado.</i>				

a) Ruxolitinib (C1)

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

Indicaciones:

- R es tratamiento de elección en pacientes con MFP o post-PV/TE con esplenomegalia sintomática y/o síntomas constitucionales (fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna).
- No es una droga que se considere de elección para mejorar citopenias relacionadas a la MF.

Dosis:

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

Tabla 16. Dosis según recuento de plaquetas

Plaquetas	Dosis
>200 x 10 ⁹ / L	20 mg dos veces al día
entre 100 x 10 ⁹ / L y 200 x 10 ⁹ / L	15 mg dos veces al día
entre 50 x 10 ⁹ / L y 99 x 10 ⁹ / L	5 mg dos veces al día *
< 50 x 10 ⁹ / L	Evaluar riesgo beneficio
<i>*trombocitopenia basal entre 50 y 99 x10⁹/L dosis inicial de 5 mg dos veces al día. control hemograma semanal. Recuento de plaquetas estable, aumentar la dosis de a 5 mg cada 4 semanas hasta alcanzar 10 mg dos veces al día (la mayoría de los pacientes alcanzan esta dosis).</i>	

Eventos adversos hematológicos

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

Tabla 17. Reducciones de dosis recomendadas en trombocitopenia

Recuento de plaquetas	Dosis al momento de la disminución de las plaquetas				
	25 mg c/12 hs	20 mg c/12 hs	15 mg c/12 hs	10 mg c/12hs	5 mg c/12 hs
>125 x10 ⁹ /L	No se requiere reducción de dosis				
<125 x10 ⁹ /L	20 c/12 hs	15 c/12 hs	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
75 - <100 x10 ⁹ /L	10 c/12 hs	10 c/12 hs	10 c/12 hs	Sin cambios	Sin cambios
50 - 75 x10 ⁹ /L	5 c/12 hs	5 c/12 hs	5 c/12 hs	5 c/12 hs	Sin cambios
<50 x10 ⁹ /L	Considerar interrumpir la administración de la dosis				

Eventos adversos no hematológicos

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

- Fatiga, diarrea, edemas, equimosis, disnea, mareos, vómitos, artralgia y dolor abdominal.
- Infecciones (urinarias, respiratorias), reactivación de HBsAg, herpes zoster y TBC. En caso de herpes a repetición, antecedentes reciente de herpes zoster considerar profilaxis secundaria. No se recomienda la profilaxis antiviral primaria.
- Cáncer de piel, LNH de alto grado (el antecedente de Ca de piel o LNH no es una contraindicación para su uso, pero se recomienda su control cercano).

Duración del tratamiento

Se recomienda continuar mientras exista un beneficio clínico.

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

- R es metabolizado por CYP3A4 y CYP2C9. Los medicamentos que inhiben estas enzimas pueden causar un aumento en la exposición y es necesario modificar dosis.
- Cuando se administra R con inhibidores potentes de CYP3A4 o inhibidores duales de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 (p.ej. fluconazol) se debe reducir la dosis de R aproximadamente un 50% y administrarse dos veces al día. Durante el tratamiento con un inhibidor potente de CYP3A4 o con inhibidores duales de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 se recomienda un control más frecuente (p.ej. dos veces a la semana) de los parámetros hematológicos y de los signos y síntomas clínicos de las reacciones adversas relacionadas con R.
- Inhibidores potentes de CYP3A4: boceprevir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ ritonavir, ritonavir, mibefradil, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol.
- Inhibidores leves o moderados de CYP3A4 (tales como, entre otros, ciprofloxacina, eritromicina, amprenavir, atazanavir, diltiazem, cimetidina). No se recomienda ajustar la dosis cuando se administra R junto con inhibidores leves o moderados de CYP3A4 (p.ej. eritromicina). Sin embargo, se debe controlar estrechamente a los pacientes para citopenias al iniciar el tratamiento con un inhibidor moderado de CYP3A4.

Insuficiencia renal:

- Insuficiencia renal leve o moderada: no requiere ajuste de dosis.
- Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min): reducir aproximadamente un 50% la dosis inicial recomendada, basada en el recuento de plaquetas para pacientes con MF y administrarse dos veces al día. Controlar cuidadosamente la seguridad y la eficacia del tratamiento con R en estos pacientes.
- Pacientes con ERA en hemodiálisis: existen datos limitados para determinar las mejores opciones de dosis. Los datos disponibles sugieren que la dosis inicial para pacientes con MF con ERA que están en hemodiálisis es de una dosis única de 15- 20 mg o dos dosis de 10 mg administradas en un intervalo de

12 horas, que se debe administrar después de la hemodiálisis y sólo en el día de la hemodiálisis. Para pacientes con MF con recuento de plaquetas entre 100.000/mm³ y 200.000/mm³ se recomienda una dosis única de 15 mg. Para pacientes con MF con recuento de plaquetas de >200.000/mm³ se recomienda una dosis única de 20 mg o dos dosis de 10 mg administradas en un intervalo de 12 horas. Las dosis siguientes (administración única o dos dosis de 10 mg en un intervalo de 12 horas) se deben administrar sólo los días de hemodiálisis después de cada sesión de diálisis.

Insuficiencia hepática:

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

Suspensión del tratamiento:

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

b) Fedratinib

Indicaciones

- Es un inhibidor oral, selectivo de JAK2 para el tratamiento de la esplenomegalia y/o síntomas constitucionales de los pacientes con MFP o secundaria tanto en primera línea o ante falla de R.

Dosis

- La dosis es de 400 mg una vez al día. Se recomienda tomarlo con los alimentos. Los pacientes que están en tratamiento con R, antes de iniciar el tratamiento con F deben reducir gradualmente y suspender R de acuerdo con la ficha técnica del mismo. El tratamiento puede continuar mientras los pacientes obtengan beneficio clínico.

Consideraciones generales

- Antes de iniciar el tratamiento con F, se recomienda evaluar los niveles de tiamina (vitamina B1), hemograma completo, panel hepático, amilasa/lipasa, urea y creatinina. El tratamiento con F no se debe iniciar en pacientes con deficiencia de tiamina hasta que se hayan corregido los niveles de la misma y se debe evaluar sus niveles durante todo el tratamiento.
- No se recomienda iniciar tratamiento con F en pacientes con un recuento de plaquetas basal inferior a $50 \times 10^9/l$ y un recuento absoluto de neutrófilos inferior a $1,0 \times 10^9/l$.
- Utilizar antieméticos profilácticos según la práctica habitual durante las primeras 8 semanas de tratamiento y continuarlos luego según necesidad. Se recomienda administrar con una comida con un alto contenido en grasas para reducir la incidencia de náuseas y vómitos.

Eventos adversos hematológicos

- Se aconseja suspender F en pacientes que no puedan tolerar una dosis de 200 mg/día.

Tabla 18. Reducciones de la dosis según toxicidad hematológica

Toxicidad	Reducción de dosis
Trombocitopenia grado 3 con hemorragia activa (recuento de plaquetas $<50 \times 10^9/l$) o trombocitopenia grado 4 (recuento de plaquetas $<25 \times 10^9/l$)	Interrumpir la dosis de F hasta la resolución a grado ≤ 2 (recuento de plaquetas $<75 \times 10^9/l$) o al valor basal. Reiniciar la dosis a 100 mg diarios por debajo de la última dosis administrada.
Neutropenia grado 4 (RAN: $<0,5 \times 10^9/l$)	Interrumpir la dosis de F hasta resolución a grado ≤ 2 (RAN $<1,5 \times 10^9/l$) o al valor basal. Reiniciar la dosis a 100 mg/día por debajo de la última dosis administrada. Puede usarse G-CSF a criterio del médico
Anemia grado 3 y superior, transfusión indicada (nivel de Hb $<8,0$ g/dl)	Interrumpir la dosis de F hasta la resolución a grado ≤ 2 (nivel de Hb $<10,0$ g/dl) o al valor basal. Reiniciar la dosis a 100 mg/día por debajo de la última dosis administrada.

Eventos adversos no hematológicos

- Náuseas, vómitos o diarrea
- Aumento de bilirrubina y transaminasas
- Aumento de lipasa/amilasa
- Encefalopatía de Wernicke

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

- Modificaciones de dosis con el uso simultáneo de inhibidores potentes del CYP3A4: la dosis de F se debe reducir a 200 mg. Es necesario realizar un control cuidadoso (p. ej., al menos cada semana) de los pacientes. Al suspender la coadministración con un inhibidor potente del CYP3A4, la dosis de F se debe aumentar a 300 mg/día durante las primeras dos semanas y luego 400 mg/día, según tolerancia.

Insuficiencia renal

- En los pacientes con ERA (depuración de creatinina de 15 ml/min a 29 ml/min), la dosis se debe reducir a 200 mg. No se recomienda modificar la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina de 30 ml/min a 89 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal moderada preexistente pueden necesitar controles semanales.

Insuficiencia hepática

- Evitar el uso de F en pacientes con insuficiencia hepática grave. No es necesario modificar la dosis inicial en pacientes con disfunción hepática leve o moderada.

c) Tratamiento combinado

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

d) Peg-IFN- α 2 a o 2b (C2B)

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

e) Hematopoyesis extramedular (metaplasia mieloide):

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

f) Trasplante en MF:

Ver capítulo de trasplante de células madres hematopoyéticas

g) Tratamiento de la fase acelerada y/o crisis blástica:

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

Bibliografía

- Alessandra Malatto et al. Splenectomy in Myelofibrosis: Indications, Efficacy, and Complications. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 2020;20(9):588-95.
- Al-Ali H, Griesshammer H, le Coutre P et al. Safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, single-arm phase 3b expanded-access study in patients with myelofibrosis: a snapshot of 1144 patients in the JUMP trial. *Haematol*. 2016; 101: 1065-1073.
- Alessandra Malatto et al. Splenectomy in Myelofibrosis: Indications, Efficacy, and Complications. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, Vol.20, No.9, 588-95. 2020.
- Barbui T, Tefferi A, Vannucchi A y col. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018; 32:1057-1069.
- Bose P, Verstovsek S. Management of Myelofibrosis-Related Cytopenias. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018Jun;13(3):164-172.
- Claire N Harrison, Nicolaas Schaap, Alessandro M Vannucchi y col. Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study. *Lancet Haematol*. 2017;4(7):e317-e324.
- Gupta V, Yacoub A, Verstovsek S et al. Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients with Primary (P), Post-Polycythemia Vera (Post-PV), and Post-Essential Thrombocythemia (Post-ET) Myelofibrosis (MF) Previously Treated with Ruxolitinib: Primary Analysis of the FREEDOM Trial. *Blood* (2022) 140 (Supplement 1): 3935–3937.
- Harrison C, Vannucchi A, Kiladjan JJ. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia*. 2016, 30: 1701-1707.
- Khoury 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;36:1703-1719.
- NCCN Guidelines Version 1.2023 Myelofibrosis
- Passamonti F, Giorgino T, Mora B et al. A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. *Leukemia*. 2017; 31:2726-2731.
- Passamonti F, Cervantes F, Vanucchi. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*., 2010, 115(9): 1703-08.
- Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023;98:801–821.
- Verstovsek S, Mesa R, Gotlib J et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *NEJM* 2012; 366:700-807.
- Verstovsek S, Mesa R, Gotlib J et al. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *Journal of Hematology & Oncology*. 2017;10:55.
- Verstovsek S, Mesa R, Gotlib J et al. Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica*. 2015; 100: 479-488.

5. Leucemia neutrofílica crónica y leucemia eosinofílica crónica

5.1 Leucemia neutrofílica crónica (LNC)

5.1.1 Definición.

La leucemia neutrofílica crónica (LNC) es una NMP poco frecuente caracterizada por neutrofilia persistente y, a menudo, esplenomegalia. La mayoría de los pacientes tienen un mal pronóstico, con una supervivencia media de 1,8 años. La presencia de variantes en el gen *CSF3R*, que codifica la proteína del receptor de superficie celular para el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF-R), es la característica genética diagnóstica, aunque su ausencia no excluye la posibilidad de LNC. La mayoría de los casos tienen mutaciones cooperadoras en los genes *SETBP1*, *ASXL1* y *SRSF2*, entre otras.

5.1.2 Criterios diagnósticos

Tabla 19. Criterios diagnósticos revisión OMS 2022

1. Recuento de GB en sangre periférica $\geq 13 \times 10^9/L^*$. Los neutrófilos segmentados más los neutrófilos en bandas constituyen $\geq 80\%$ de los GB. Sin displasia significativa. Los precursores de neutrófilos (promielocitos, mielocitos y metamielocitos) constituyen $< 10\%$ de los GB. El recuento de monocitos debe ser $< 10\%$ de todos los leucocitos.
2. Médula ósea hipercelular con serie mieloide incrementada con maduración normal.
3. T618I u otra mutación activadora de <i>CSF3R</i> o neutrofilia persistente (≥ 3 meses), esplenomegalia y ninguna causa identificable de neutrofilia reactiva incluyendo la ausencia de neoplasia de células plasmáticas. En caso de presencia de una neoplasia de células plasmáticas demostrar clonalidad de células mieloides por estudios citogenéticos o moleculares.
4. No cumplir con los criterios diagnóstico para LMC, PV, ET, MFP o de neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y fusiones de genes de tirosina quinasa.
5. GB $\geq 25 \times 10^9/L$ en los casos <i>CSF3R</i> negativos

Los diagnósticos diferenciales incluyen, entre otros, recciones leucemoides, LMC y, especialmente, LMC atípica, la cual se caracteriza por la presencia de rasgos displásicos.

5.1.3 Tratamiento

El único tratamiento con potencial curativo es el trasplante de células hematopoyéticas, limitado a pocos pacientes elegibles. Como agentes citorreductores, la hidroxiurea es el más utilizado para reducir la leucocitosis y la esplenomegalia. El ruxolitinib podría tener un rol en pacientes con mutaciones en *CSF3R*, particularmente aquéllos con la mutación T618I, la cual activa la vía JAK/STAT. En un estudio fase II reciente, el ruxolitinib ha demostrado ser eficaz en una proporción de pacientes con LNC, constituyendo una opción terapéutica en pacientes refractarios a hidroxiurea.

5.2 Leucemia eosinofílica crónica (LEC)

5.2.1 Definición.

La leucemia eosinofílica crónica (LEC) es una entidad rara, muy poco frecuente, caracterizada por una proliferación clonal de precursores y eosinófilos maduros morfológicamente anormales que dan como resultado una hipereosinofilia persistente en SP y MO y, frecuentemente, fibrosis significativa asociada con un infiltrado eosinofílico. Las alteraciones citogenéticas más frecuentes son +8, +15, del(5q), del(9), monosomía 7, isocromosoma 17q o cariotipo complejo. Las mutaciones en *ASXL1*, *TET2*, *DNMT3A* y *EZH2* también fueron reportadas.

5.2.2 Criterios diagnósticos

Tabla 20. Criterios diagnósticos para LEC revisión OMS 2022

1. Hipereosinofilia en SP (recuento de eosinófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$ y eosinófilos $\geq 10\%$ de GB)
2. Blastos $< 20\%$ en SP y MO, que no cumplan con otros criterios de diagnóstico para LMA.
3. Sin fusiones de los genes tirosina-quinasa, como: <i>BCR::ABL1</i> , <i>ABL1</i> , <i>PDGFRA</i> , <i>PDGFRB</i> , <i>FGFR1</i> , <i>JAK2</i> o <i>FLT3</i>
4. No cumplir con los criterios para otras NMP: leucemia mielomonocítica crónica o mastocitosis sistémica.

5. Médula ósea con celularidad aumentada con megacariocitos displásicos con o sin características displásicas en otros linajes y fibrosis asociada con un infiltrado eosinofílico o aumento de blastos $\geq 5\%$ en MO $\geq 2\%$ en SP.
6. Citogenética clonal y/o mutación(es) somática(s). Presencia de alguna alteración citogenética clonal y/o mutación(es) somática(s)*
<i>*en ausencia de marcador clonal, los hallazgos anatomopatológicos característicos son suficientes para definir la patología en ausencia de incremento de blastos y descartando otras patologías mieloides.</i>

5.2.3 Tratamiento

Series de casos de pocos pacientes demuestran que esta entidad tiene un pronóstico adverso, aproximadamente la mitad evoluciona a transformación leucémica y la mediana de supervivencia global es entre 16 y 22 meses.

- Primera línea: corticoides, HU o INF α .
- Casos seleccionados pueden beneficiarse con imatinib, usualmente con dosis altas (igual o mayor a 400 mg/día) aunque las respuestas pueden ser parciales y de poca duración.
- El TALO podría considerarse en pacientes resistentes y con riesgo de transformación a LMA de transformación a LMA.

5.2.4 Otras eosinofalias

- **Síndromes hipereosinofílicos idiopáticos (SHEi):** se caracterizan por (1) hipereosinofilia en MO persistente; (2) daño de órganos relacionado con la infiltración de eosinófilos y (3) sin etiología reactiva, familiar o neoplásica conocida, así como exclusión de SHE con linaje mixto.
- El diagnóstico de SHEi requiere de los siguientes 6 criterios:

1. Hipereosinofilia persistente en SP (recuento de eosinófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$ y eosinófilos $\geq 10\%$ de GB).
2. Daño y/o disfunción de órganos atribuible al infiltrado eosinofílico tisular
3. No evidencia de una enfermedad autoinmune reactiva bien definida o de una condición/trastorno neoplásico subyacente a la hipereosinofilia.
4. Exclusión de síndrome hipereosinofílico con linaje mixto.
5. Médula ósea morfológicamente dentro de los límites normales, excepto por aumento de eosinófilos
6. Sin anomalía clonal, con la salvedad de CHIP.

- **Síndromes hipereosinofílicos de significado desconocido (HEi):** se presenta con HE persistente, pero no tiene daño orgánico asociado.

Tratamiento síndrome hipereosinofílico idiopático:

- Primera línea: prednisona 1 mg/kg/día. Iniciar descenso lento tras control de síntomas y recuento de eosinófilos $< 1,5 \times 10^9/L$. La reaparición de síntomas, o signos de daño de órgano blanco y/o aumento del recuento de eosinófilos con dosis mayores de 10 mg/día, es indicación de agregar otros agentes terapéuticos.
- Segunda línea: HU o INF- α , asociados o no a corticoides. Respuesta hematológica más lenta con eficacia comparable entre ambos. La dosis inicial de HU es 500-1000 mg/día. La dosis de inicio de INF- α es de 1 MU/día subcutáneo tres veces por semana con aumento gradual a 3-4 MU trisemanales.
- En pacientes refractarios a otras líneas de tratamiento: imatinib 400 mg/día.
- Se ha observado respuesta hematológica a vincristina, ciclofosfamida, etopósido, ciclosporina A.

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 Sep 15;140(11):1200-1228.
- Cross NCP, Hoade Y, Tapper WJ, et al. Recurrent activating STAT5B N642H mutation in myeloid neoplasms with eosinophilia. *Leukemia*. 2019;33(2):415-425.
- Fang H, Ketterling RP, Hanson CA, Pardanani A, Kurtin PJ, Chen D, et al. A test utilization approach to the diagnostic workup of isolated eosinophilia in otherwise morphologically unremarkable bone marrow: a single institutional experience. *Am J Clin Pathol*. 2018;150:421-31.
- Gotlib J, Maxson JE, George TI, Tyner JW. The new genetics of chronic neutrophilic leukemia and atypical CML: implications for diagnosis and treatment. *Blood*. 2013 Sep 5;122(10):1707-11.
- Maxson JE, Tyner JW. Genomics of chronic neutrophilic leukemia. *Blood*. 2017 Feb 9;129(6):715-722.
- Ouyang Y, Qiao C, Chen Y, Zhang SJ. Clinical significance of CSF3R, SRSF2 and SETBP1 mutations in chronic neutrophilic leukemia and chronic myelomonocytic leukemia. *Oncotarget*. 2017 Mar 28;8(13):20834-20841.
- Pardanani A, Lasho TL, Laborde RR, Elliott M, Hanson CA, Knudson RA, Ketterling RP, Maxson JE, Tyner JW, Tefferi A. CSF3R T618I is a highly prevalent and specific mutation in chronic neutrophilic leukemia. *Leukemia*. 2013 Sep;27(9):1870-3.
- Pardanani A, Lasho T, Wassie E, et al. Predictors of survival in OMS-defined hypereosinophilic syndrome and idiopathic hypereosinophilia and the role of nextgeneration sequencing. *Leukemia*. 2016;30(9):1924-1926.
- Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematology* 2022; 97 (1):129
- Szuber N, Elliott M, Tefferi A. Chronic neutrophilic leukemia: 2022 update on diagnosis, genomic landscape, prognosis, and management. *Am J Hematol*. 2022 Apr;97(4):491-505. doi: 10.1002/ajh.26481. Epub 2022 Feb 9. PMID: 35089603.
- Szuber N, Finke CM, Lasho TL, Elliott MA, Hanson CA, Pardanani A, Tefferi A. CSF3R-mutated chronic neutrophilic leukemia: long-term outcome in 19 consecutive patients and risk model for survival. *Blood Cancer J*. 2018 Feb 15;8(2):21.
- Wang SA, Tam W, Tsai AG, et al. Targeted next-generation sequencing identifies a subset of idiopathic hypereosinophilic syndrome with features similar to chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified. *Mod Pathol*. 2016;29(8):854-864.
- Lee JS, Seo H, Im K, et al. Idiopathic hypereosinophilia is clonal disorder? Clonality identified by targeted sequencing. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185602.
- Wang SA, Hasserjian RP, Tam W, et al. Bone marrow morphology is a strong discriminator between chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified and reactive idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Haematologica*. 2017;102(8):1352-1360.

6. Neoplasias mieloide/linfoide con eosinofilia y fusiones de genes de receptores tirosina-quinasa

6.1 Definición

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

6.2 Clasificación

Las neoplasias mieloide/linfoide con eosinofilia (NM/L-eo) y fusiones de genes de receptores tirosina-quinasa (TK) se clasifica de acuerdo a los cambios genéticos moleculares que subyacen a estas neoplasias hematopoyéticas.

Tabla 21. Clasificación de las NM/L-eo y fusiones de genes de receptores TK. OMS: revisión 2022

Gen TK	Fusión más común	Genes o variantes asociados	Manifestaciones clínicas y de MO típicas	Terapia dirigida
PDGFRA	Deleción críptica 4q12/ <i>FIP1L1::PDGFRA</i>	<i>CDK5RAP2; STRN; KIF5B; TNKS2; ETV6; BCR</i>	LEC-símil. MO con frecuente compromiso extramedular. Otros: LLA-B, LMA o proliferación de mastocitos	Excelente respuesta con TKI
PDGFRB	t(5;12)(q32;p13.2)/ <i>ETV6::PDGFRB</i>	>30 asociados, crípticos	LEC-símil o monocitosis con eosinofilia. Otros: LLA, LMA o proliferación de mastocitos	Excelente respuesta con TKI
FGFR1	t(8;13)(p11.2;q12.1)/ <i>ZMYM2::FGFR1</i>	15 asociados incluyendo <i>BCR</i>	LLA-T extramedular con MO NMP-símil o fase blástica de NMP. Otros: LLA-B, sarcoma mieloide, LMA y LAFM.	Respuesta alta al inhibidor FGFR como Pemigatinib especialmente en fase crónica
JAK2	t(8;9)(p22;p24.1)/ <i>PCMI::JAK2</i>	<i>ETV6</i> y <i>BCR</i>	NMP o SMD/NMP-símil. MO con eosinofilia Otros: LLA-T y B con MO NMP.	Respuesta limitada a Ruxolitinib
FLT3	t(12;13)(p13.2;q12.2)/ <i>ETV6::FLT3</i>	<i>ZMYM2; TRIP11; SPTBN1; GOLGB1; CCDC88C; MYO18A; BCR</i>	LLA-T o sarcoma mieloide con LEC-símil o MO con características SMD/NMP.	Respuesta a inhibidores de <i>FLT3</i> .
ETV6::ABL1	t(9;12)(q34.1;p13.2)/ <i>ETV6::ABL1</i>	Desconocido	Similar a LMC con frecuente eosinofilia en fase crónica o blástica.	Respuesta a TKI de segunda generación

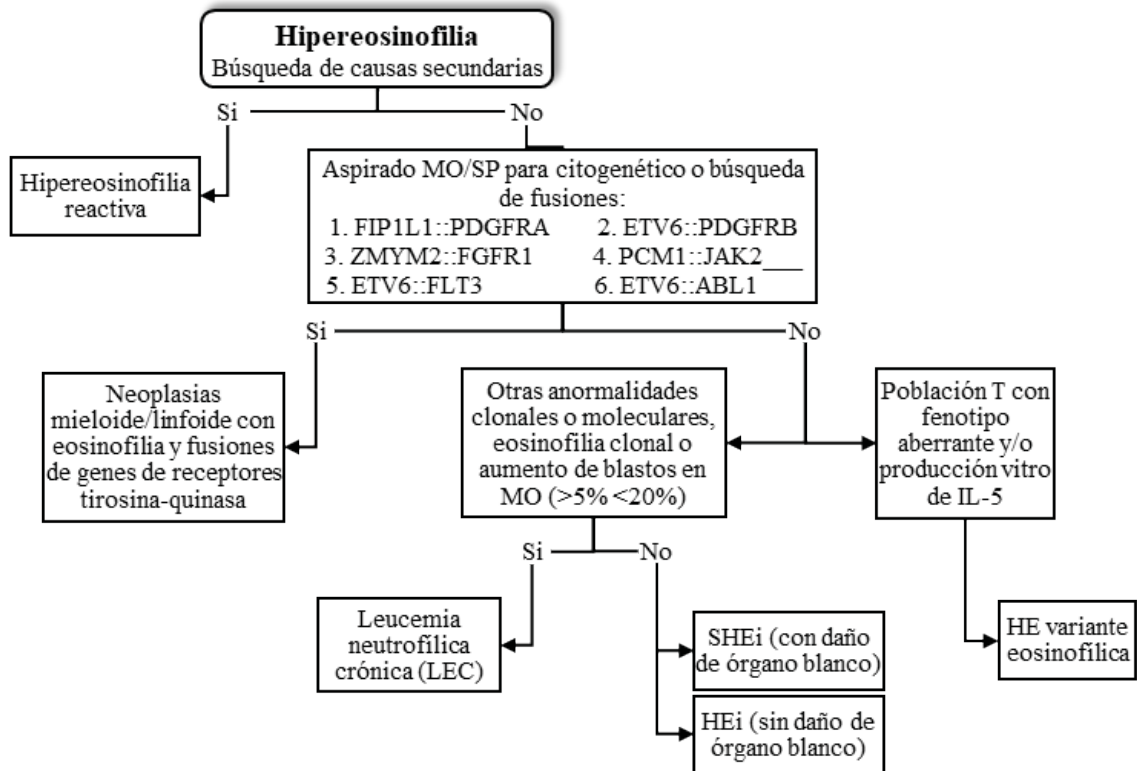
LEC: leucemia eosinofílica crónica; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mieloide aguda; NMP: neoplasias mieloproliferativas; LAFM: leucemia aguda de fenotipo mixto; SMD: neoplasias mielodisplásicas; TKI: inhibidor tirosina-quinasa

Existen otras enfermedades hematológicas reconocidas por la OMS que presentan eosinofilia:

- Hipereosinofilia variante linfocítica: rearreglo receptor T. Citometría flujo SP: linfocitos T CD3-CD4+, CD3+CD4-CD8- o CD3+CD4+CD7-. Ig E elevada. TARC y CCL-17 elevados.
- Linfomas T, incluyendo micosis fungoide y síndrome de Sézary
- Linfoma Hodgkin
- Linfoma/leucemia linfoblástica aguda o LMA (inv(16), t(16;16)).

- SMD
- LMCC

6.3 Algoritmo diagnóstico



6.4 Tratamiento

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

6.4.1 Rearreglo FIP1L1::PDGFRA

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

- En pacientes que presentan sarcoma o enfermedad en fase blástica, la monoterapia produce remisiones completas y hematológicas duraderas mientras que la experiencia con quimioterapia intensiva y/o TALO es muy limitada.

6.4.2 Rearreglo ETV6::PDGFRB

- La dosis recomendada de imatinib es de 400 mg diarios, reduciendo a 100 mg durante el mantenimiento.

6.4.3 Rearreglo ZMYM2::FGFR1

- No presentan respuesta a imatinib y respuesta parcial a INF α , HU y quimioterapia estándar. Pronóstico pobre, sobrevida media de 16 meses, se recomienda quimioterapia agresiva, con esquemas como HyperCVAD, seguido de TALOi. (C3).
- Ponatinib presenta actividad contra FGFR1 asociado a quimioterapia, como puente al TALO.
- La inhibición de FGFR1 (pemigatinib) se está evaluando actualmente en el marco de un ensayo clínico con respuestas alentadoras.

6.4.4 Rearreglo PCM1::JAK2

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

6.4.5 Rearreglo ETV6::FLT3

- Respuestas hematológicas y citogenéticas se han observado con sorafenib o sunitinib, pero de corta duración, por lo que es necesario considerar TALO. (C3)

6.4.6 Rearreglo ETV6::ABL1

- Mal pronóstico. Poca evidencia, ITK (nilotinib, dasatinib) seguido de TALO. (C3)

6.4.7 Hipereosinofilia variante linfocítica:

- Primera línea: prednisona entre 30 y 60 mg/día (C2A). Puede utilizarse INF- α para ahorrar dosis de corticoides.
- Otros agentes: alemtuzumab y ciclosporina (C3). Pacientes refractarios: opción de quimioterapia y TALO (C3).

Bibliografía

- Ackerman SJ. Eosinophilia, eosinophil-associated diseases, chronic eosinophilic leukemia, and the hypereosinophilic syndromes. Hematology, 4th Ed. Hoffman R. Philadelphia, 2005.
- 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 Sep 15;140(11):1200-1228.
- Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2019 Oct;94(10):1149-1167
- Klion AD. Eosinophilia: a pragmatic approach to diagnosis and treatment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015; 2015:92-7.
- Khodadoust MS. Clinical activity of ponatinib in a patient with FGFR1-rearranged mixed-phenotype acute leukemia. Leukemia. 2016 Apr; 30 (4):947-50.
- Lierman E. Ruxolitinib inhibits transforming JAK2 fusion proteins in vitro and induces complete cytogenetic remission in t(8;9)(p22;p24)/PCM1-JAK2-positive chronic eosinophilic leukemia. Blood. 2012 Aug 16; 120(7): 1529-31.
- Rumi E. Efficacy of ruxolitinib in chronic eosinophilic leukemia associated with a PCM1-JAK2 fusion gene. J Clin Oncol. 2013 Jun 10; 31(17):e269-71.
- Schwaab, J. Limited duration of complete remission on ruxolitinib in myeloid neoplasms with PCM1-JAK2 and BCR-JAK2 fusion genes. Ann Hematol (2015) 94: 233-238.
- Schwaab J, Naumann N, et al. Response to tyrosine kinase inhibitors in myeloid neoplasms associated with PCM1-JAK2, BCR-JAK2 and ETV6-ABL1 fusion genes. Am J Hematol. 2020;95:824–833
- Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2019;94:1149–1166

7. Mastocitosis

7.1 Definición

- Comprende un conjunto de desórdenes caracterizados por la expansión y acumulación de mastocitos neoplásicos en diferentes órganos como piel, MO, bazo y tracto gastrointestinal.
- La enfermedad se asocia a mutaciones en el gen KIT que codifica para el receptor c-KIT (CD117). El 85% presenta una mutación puntual en la posición 816 del gen (D816V) en su dominio tirosina kinasa, que modifica al receptor en conformación activa provocando autofosforilación y activación constitutiva lo cual promueve la proliferación de mastocitos. Dicha mutación es resistente al imatinib. Existen otras mutaciones somáticas del gen KIT de muy baja frecuencia diferentes de D816V que son sensibles a imatinib.

Tabla 22. Clasificación OMS 2022

<p>Mastocitosis cutánea</p> <p>a) Maculo-papular (urticaria pigmentosa)</p> <p>b) Difusa</p> <p>c) Mastocitoma cutáneo</p> <p>Mastocitosis sistémica</p> <p>a) Mastocitosis en médula ósea (sin compromiso cutáneo, sin hallazgos B/C)</p> <p>b) Mastocitosis sistémica indolente (MSI) (hallazgos B: ≤1, sin hallazgos C)</p> <p>c) Mastocitosis sistémica "smoldering" (MSS) (hallazgos B: ≥2, sin hallazgos C)</p> <p>d) Mastocitosis sistémica con una neoplasia hematológica asociada (MS-NHA)</p> <p>e) Mastocitosis sistémica agresiva (MSA) (≥1 hallazgo C)</p> <p>f) Leucemia de mastocitos (LCM) (≥20% mastocitos en el aspirado de médula ósea o ≥10% en sangre periférica)</p> <p>Sarcoma de mastocitos</p> <p><i>La mastocitosis sistémica con neoplasia hematológica asociada, mastocitosis agresiva y leucemia de mastocitos son llamadas "formas avanzadas" de la enfermedad</i></p>

7.2 Criterios diagnósticos

Tabla 23. Criterios diagnósticos de mastocitos sistémica.

<p>Mayor</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agregado denso multifocal (15 o más mastocitos) en MO u otro órgano, confirmado por IHQ
<p>Menores</p> <ul style="list-style-type: none"> • >25% mastocitos atípicos en MO u otro órgano • Mutación KIT D816V o cualquier otra mutación en KIT en MO, SP u otro órgano extracutáneo • Expresión CD2 y/o CD25 y/o CD30 en mastocitos en MO, SP u otro órgano extracutáneo • Triptasa sérica >20 ng/ml (no es criterio válido para MS-ANH)
<p>Para realizar diagnóstico se requieren: - 1 criterio mayor + 1 menor o - 3 criterios menores</p>

7.3 Estudios diagnósticos específicos

- BMO (IHQ: triptasa/CD117/CD2/CD25)
- Inmunofenotipo de mastocitos de MO (CD25/ CD2/CD117) (EDTA o heparina)
- Triptasa sérica (suero, tubo seco). Esperar 48 hs en caso de anafilaxia
- Citogenético: Sin alteraciones específicas. Puede mostrar alteraciones en la MS-NHA
- Mutación KIT D816V: MO, SP o lesión extracutánea (muestra para PCR en EDTA)
- FIP1L1::PDGFRA (MO o SP): si eosinofilia (muestra para FISH en heparina, muestra para PCR en EDTA). En caso de ser positivo indica una entidad diferente a MS
- Densitometría: al diagnóstico para evaluar osteoporosis. Se recomienda realizar control anual.

- Estudio de tubo digestivo: se recomienda endoscopia alta y baja en caso de síntomas gastrointestinales.
- Estudio de imágenes (tomografía de tórax, abdomen y pelvis): para evaluar presencia de adenomegalias y hepatoesplenomegalia.

7.4 Anatomía patológica

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

7.5 Presentación clínica

Los pacientes pueden consultar por:

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

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

Tabla 24. Hallazgos B y C en mastocitosis sistémica

Hallazgos B
1. BMO: infiltración >30% (agregados densos, focales) y/o triptasa sérica > 200 ng/ml
2. Signos de displasia o mieloproliferación en células no-mastocitos pero sin reunir criterios MS-NHA. Con hemograma normal o leve alteración.
3. Hepatomegalia sin alteración de su función, y/o esplenomegalia palpable sin hiperesplenismo y/o linfadenopatías al examen físico o por imágenes.
4. Frecuencia alélica variable (VAF) de KITD816V > 10%
Hallazgos C
1. Disfunción de MO con ≥ 1 citopenia (neutrófilos <1000/mm ³ , Hb <10 g/dl, plaquetas <100.000/mm ³)
2. Hepatomegalia palpable con alteración función hepática, ascitis y/o hipertensión portal
3. Compromiso óseo con lesiones osteolíticas y/o fracturas patológicas
4. Esplenomegalia palpable con hiperesplenismo
5. Malabsorción con pérdida de peso debido a infiltración gastrointestinal por mastocitos

7.6 Tratamiento de mastocitosis sistémica

7.6.1 Educación al paciente: evitar disparadores de activación de mastocitos como estrés emocional, exposición al frío o calor, ejercicio extenuante, alcohol, comidas picantes/calientes, drogas (morfina/opioides/relajantes musculares), infecciones.

7.6.2 Tratamiento de urgencia: epinefrina 0,3 mg de solución 1:1000 M. Repetir a los 5-15 minutos. Se sugiere que los pacientes cuenten con jeringas para autoinyección intramuscular (C2A).

7.6.3 Tratamiento sintomático:

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

7.6.4 Tratamiento citorreductor:

Este tratamiento está destinado a pacientes con formas avanzadas de la enfermedad. No existen a la fecha estudios randomizados controlados, por lo que la evidencia se basa en estudios retrospectivos y de fase 2 de escaso número de pacientes que incluyen los distintos tipos de MS avanzada en forma conjunta, y frecuentemente utilizan distintos criterios de respuesta.

a) Inhibidores de tirosin kinasa:

- **Midostaurina:** efectivo para formas avanzadas independientemente de la presencia de mutación del KIT. Aprobado en base a estudio de fase II que evidenció: respuesta global 60% (MSA 75%, MS-HA 58%, leucemia de mastocitos 50%), sin respuestas completas. Efectos adversos: náuseas, vómitos, diarrea, fatiga, neutropenia, anemia y trombocitopenia. Las citopenias se evidenciaron fundamentalmente en pacientes con MS-NHA. Dosis: 100 mg/12 hs.
- **Imatinib:** aprobado para pacientes con mutación KIT negativa o estatus mutacional no conocido. Su uso se basa en estudios retrospectivos de pocos pacientes que muestran respuestas globales entre 20-30%. Dosis 400 mg/d.
- **Avapritinib:** inhibidor de la mutación KITD816V yPDGFR alfa. Efectivo para formas avanzadas de la enfermedad con daño de órgano, con respuesta global de 72%. Se observa respuesta en pacientes previamente tratados con midostaurina. No aprobado aún por ANMAT.

b) IFN α : para enfermedad lentamente progresiva. Aumenta la densidad ósea, es útil en caso de osteoporosis o fracturas patológicas. El tiempo a la respuesta es lento, puede tardar un año y se describen recaídas rápidas luego de su discontinuación. Dosis inicial 1-3 MU en forma subcutánea 3 veces por semana, seguido de un aumento gradual de 3-5 MU 3 a 5 veces por semana. La administración simultánea de prednisona puede mejorar su eficacia y tolerabilidad, 20 a 60 mg/día con descenso lento. Existen series retrospectivas de casos con uso de PEG-IFN.

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

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

7.7 Preparación para cirugía

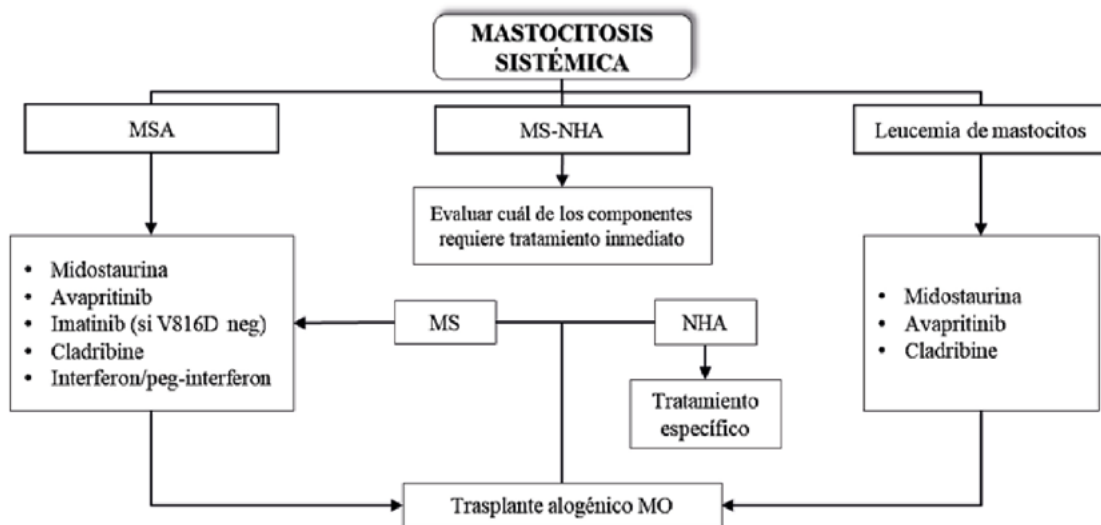
Evitar disparadores:

- Estrés: ansiolíticos, programar cirugía para que sea la primera del día, mantener ambiente tranquilo en quirófano.
- Cambios de temperatura: temperatura ambiental en quirófano y de fluidos endovenosos.
- Evitar traumas o irritación de la piel (vías, torniquetes). Anestesia local o regional es más segura que general.
- Drogas: no administrar atracurio/succinilcolina/rocuronium. Evitar AINES y opiáceos si se desconoce tolerancia.

Premedicar 1 hora antes:

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

7.8 Algoritmo de tratamiento de mastocitosis sistémica



Adaptado de *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018 (1): 127-136.

Bibliografía

- Akin C. How to evaluate the patient with a suspected mast cell disorder and how/when to manage symptoms. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* (2022) 2022 (1): 55–63.
- Barete S. Long term efficacy and safety of cladribine in adult patients with mastocytosis. *Blood*. 2015;126(8): 1009-1016.
- Celalletin Ustun. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. Consensus opinion on Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in advanced Systemic Mastocytosis. 2016, 22: 1348-1356.
- Gotlib J. Available and emerging therapies for bona fide advanced systemic mastocytosis and primary eosinophilic neoplasms. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* (2022) 2022 (1): 34–46.
- Gotlib J, Reiter A, Radia DH, Deininger MW, George TI, Panse J, Vannucchi AM, Platzbecker U, Alvarez-Twose I, Mital A, Hermine O, Dybedal I, Hexner EO, Hicks LK, Span L, Mesa R, Bose P, Pettit KM, Heaney ML, Oh ST, Sen J, Lin HM, Mar BG, DeAngelo DJ. Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: interim analysis of the phase 2 PATHFINDER trial. *Nat Med*. 2021 Dec;27(12):2192-2199.
- Gotlib J. Efficacy and safety of midostaurin in advanced systemic mastocytosis. *NEJM*. 2016; 374(26):2530-2541.
- Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2021 Update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2021 Apr 1;96(4):508-525. doi: 10.1002/ajh.26118. Epub 2021 Feb 21. PMID: 33524167.
- Pardanani A. Next-generation sequencing in systemic mastocytosis: Derivation of a mutation-augmented clinical prognostic model for survival. *Am J Hematol*. 2016; 00:1-6.
- Pardanani A. How I treat patients with indolent and smoldering mastocytosis (rare conditions but difficult to manage). *Blood*. 2013; 121(16):3085-94.
- Scherber RM, Borate U. How we diagnose and treat systemic mastocytosis in adults. *Br J Haematol*. 2018 Jan;180(1):11-23. doi: 10.1111/bjh.14967. Epub 2017 Oct 19. PMID: 29048112.
- Shomali W, Gotlib J. The new tool “KIT” in advanced systemic mastocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;(1):127–136.
- Verstovsek S. Advanced systemic mastocytosis: the impact of KIT mutations in diagnosis, treatment, and progression. *Eur J Haematol*. 2013; 90(2):89-98.