

Síndromes mielodisplásicos/síndromes mieloproliferativos (SMD/SMP)

Myelodysplastic/myeloproliferative syndromes (MDS/MPN)

González JS

Hospital de Agudos C. G. Durand

gonzalezjacqui@yahoo.com.ar



SÍNDROMES
MIELODISPLÁSICOS

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 N° Extraordinario: 77-87
XXIII Congreso Argentino
de Hematología
Noviembre 2017

Palabras claves: síndromes mielodisplásicos, síndromes de superposición, SMD/SMP.

Keywords: myelodysplastic syndromes, overlap syndromes, MDS/MPS.

Consideraciones generales

Los SMD/SMP o síndromes de superposición, constituyen un grupo de neoplasias mieloides heterogéneas que comparten características morfológicas con los síndromes mielodisplásicos y los síndromes mieloproliferativos. Las características asociadas con los síndromes mielodisplásicos incluyen las citopenias y la displasia de una o varias líneas celulares, mientras que las características ligadas a los síndromes mieloproliferativos incluyen los síntomas constitucionales (fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso), junto con recuento elevado de alguna de las líneas celulares o infiltración de órganos extramedulares^(1,2).

Según la clasificación de la WHO 2016 entre ellos se encuentran: la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), su contrapartida de la infancia la leucemia mielomonocítica crónica juvenil (LMMJ), la leucemia mielóide crónica atípica (LMCa), el SMD/SMP con sideroblastos en anillo y trombocitosis (SMD/SMP-SA-T) y el SMD/SMP inclasificable (SMD/SMP i)^(3,4).

La heterogeneidad, tanto en la fisiopatología como en las características clínicas, hace dificultoso su diagnóstico y su tratamiento.

Debido a la escasa publicación de registros, se desconoce en forma cierta cuál es su incidencia, pero se cree que la misma es baja⁽²⁾.

La sobrevida global tiene un amplio rango, desde aquéllos de evolución aguda, con una sobrevida de alrededor de 3 meses, hasta aquéllos de evolución crónica, con sobrevidas de más de 7 años.

La única estrategia curativa disponible en la actualidad es el trasplante de medula ósea alogénico. En aquéllos que nos son candidatos a trasplante el tratamiento es discutido, ya que no existe actualmente un consenso acerca de los mismos.

A pesar de los nuevos conocimientos genéticos y moleculares y del esfuerzo del trabajo en grupos cooperativos, las herramientas diagnósticas y terapéuticas todavía no se encuentran definidas.

Alteraciones genéticas

El análisis citogenético y las nuevas técnicas de determinación de polimorfismos genéticos de alta resolución (SNP-A) detectan anomalías en el 70% de los pacientes. Los pacientes con SMD/SMP comúnmente presentan aneuploidías (+8, +9, -7) y deleciones parciales (7q-, 13q-, 20q-), y una pequeña minoría presenta traslocaciones recíprocas que comprometen a genes de tirosina kinasa⁽⁵⁾.

Las mutaciones más frecuentes pueden dividirse en 4 categorías: aquéllas que comprometen las vías de señalización, las que afectan el empalme, las que afectan la transcripción y las que provocan altera-

ciones epigenéticas.

Dentro de las alteraciones en vías de señalización que son comúnmente encontradas en SMD/SMP y que conducen a disregulación de la proliferación y a alteración de los mecanismos apoptóticos, se encuentran: mutaciones en receptores de factores de crecimiento (CRF3R), mutaciones en vías de señalización (JAK2, NRAS, KRAS) y en reguladores negativos de la señal (PTPN11, CBL, NF1). Los reguladores epigenéticos más frecuentemente afectados son el TET2 y el ASXL1, aunque pueden aparecer otras alteraciones adicionales que incluyen el ADH1/2, EZH2, DNMT3A, SUZ12, EED y UTX. **Tabla 1**^(4,5).

Tabla 1. Frecuencia de mutaciones recurrentes en SMD/SMP

Vía	Gen	Frecuencia %				
		LMMC	LMMJ	LMCa	SMD/SMP	SMD/SMP -SA-T
Señalización	K/N RAS	19	39	35	10	
	JAK2	8	0	4-8		57
	JAK3	N/A	12			
	MPL					5-20
	CBL	10	15	8	>10	4
	KIT	>5		>5		
	FLT3	1-3		5	3	
	CSF3R	0	0	<10	0	0
	SETBP1	6-15	8	48	10	1
	NOTCH2	Raro				
	PTPN11	<1	44	Raro		
	NF1	Raro	13	Raro		
	CALR	0	0	0	0	<1
Splicing ARN	SF3B1	6	0			93
	SFSR2	46	0			7
	U2AF1	5	0			
	ZRSR2	8	0			-1
Transcripción	RUNX1	15	0	6	14	
	CEBPA	4-20		4	4	
	NPM1	1-6		1	3	
	WT1	-1			-1	
	TP53	<1	0	Raro	Raro	
Complejo de coxina	STAG2	-10				
Metilación del ADN	DNMT3A	2	0	Raro	4	15
	TET2	58	0	30	30	25
	IDH1/2	6	0	Raro	5/10	
Modificadores de histonas	ASXL1	40	0	69		15
	EZH2	5	0	13	10	
	SUZ12	>5		Raro	Raro	
	EED	>5		Raro	Raro	
	UTX	8-9				

Las mutaciones del RAS pueden verse en el 90% de las LMMJ. Las mutaciones de las vías de señalización se encuentran en el 50% de las LMMC y serían las responsables de las características mieloproliferativas. SMD/SMP-SA-T tienen activación del JAK-STAT en un 80%, como consecuencia de la presencia del JAK2 V617F o de la mutación del MPL.

Diagnóstico

El diagnóstico de los SMD/SMP es clínico y anatómopatológico. Los criterios diagnósticos fueron establecidos por la WHO 2008 y revisados y modificados por la WHO 2016 (Tabla 2)⁽⁴⁾.

Tabla 2. Criterios WHO 2016 para SMD/SMP

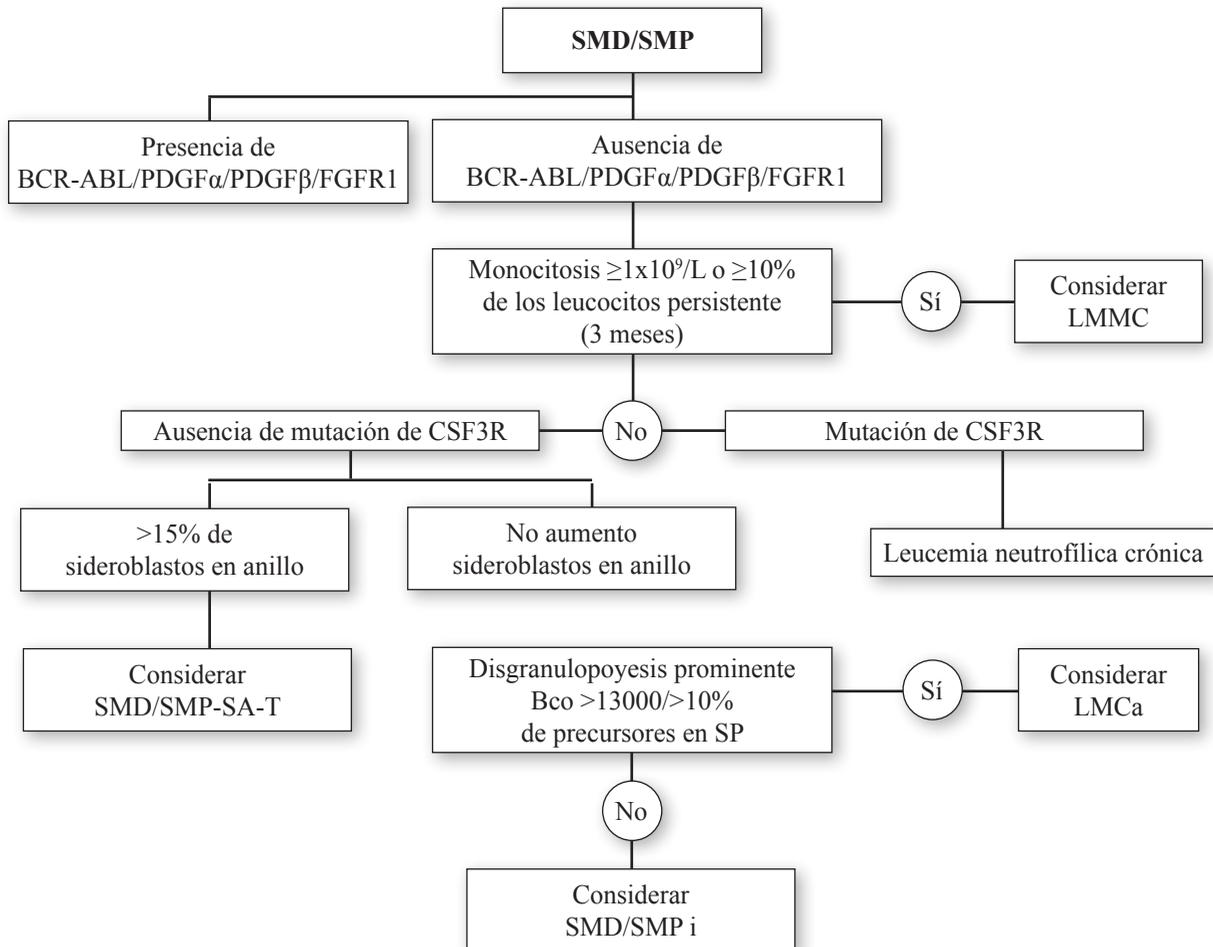
LMMC	<ul style="list-style-type: none"> • Monocitosis $\geq 1 \times 10^9/L$ o $\geq 10\%$ de los leucocitos persistente (3 meses) • No cumplir con los criterios WHO para CML Phi+, PMF, PV, TE • PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 o PCM1-JAK2 Negativos (en casos con eosinofilia) • Menos del 20% de blastos en SP y MO (los promonocitos se cuentan como blastos) • Displasia de una o más líneas mieloides. • Otras causas de monocitosis deben ser EXCLUIDAS
LMMJ	<ul style="list-style-type: none"> • Características clínicas y hematológicas (las 4 son mandatorias) <ol style="list-style-type: none"> 1. Monocitosis $> 1 \times 10^9/L$ 2. Blastos en SP y MO $< 20\%$ 3. Eplénomegalia 4. Ausencia de cromosoma Phi (BCR/ABL1) • Estudios genéticos (con 1 hallazgo es suficiente) <ol style="list-style-type: none"> 1. Mutación somática en PTPN11 o KRAS o NRAS 2. Diagnóstico clínico o mutación de NF1 3. Mutación germinal y pérdida de heterocigocidad (LOH) de CBL • Sin características genéticas incluye criterios clínicos y los siguientes criterios: <ol style="list-style-type: none"> 1. monosmía 7 u otra anormalidad cromosómica 2. Al menos 2 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> HbF aumentada Precursores mieloides o eritroides en sangre periférica Hipersensibilidad al GM-CSF Hipofosforilación del STAT5
LMMCa	<ul style="list-style-type: none"> • Leucocitosis mayor a 13×10^9 a predominio de neutrófilos y precursores mieloides $> 10\%$ en sangre periférica. Disgranulopoyesis (incluye cromatina anómala con <i>clumping</i>) • Ausencia de basofilia ($< 2\%$), monocitosis ($< 10\%$) • Médula ósea: hipercelular, hiperplasia y displasia granulocítica, con o sin displasia eritroide o megacariocítica. • Blastos en SP y MO $< 20\%$ • Ausencia: PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, PCM1-JAK2 • Descartar: LMC BCR-ABL 1+, PMF, PV, TE
SMD/SMP-SA-T	<ul style="list-style-type: none"> • Displasia eritroide (con o sin otras displasias), $\geq 15\%$ de sideroblastos en anillo* • Blastos $< 1\%$ en SP y $< 5\%$ en MO • Trombocitosis $\geq 450 \times 10^9$ persistente • SF3B1 mutado, o en su ausencia sin historia de tratamientos con citotóxicos o factores de crecimiento que justifiquen la displasia/mieloproliferación† • No BCR/ABL1, PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, PCM1-JAK2, no (3;3), inv (3) o del (5q) • Sin historia de NMP, SMD (excepto SMD-SA) u otro SMD/NMP <p>*Los sideroblastos debe ser $\geq 15\%$ aunque se detecte la mutación de SF3B1</p> <p>†El diagnóstico de SMD/NMP-SA-T está fuertemente sustentado por la presencia de SF3B1 mutado junto a la mutación de JAK2 V617F, CALR O MPL</p>

Éstos incluyen características fenotípicas tanto de SMD como de SMP, por lo cual se requiere un estudio minucioso de cada uno de los casos para llegar al diagnóstico adecuado. La presencia de monocitosis persistente orienta a la presencia de LMMC o LMMJ, siempre que se hayan descartado otras causas de monocitosis. La presencia de alteraciones citogenéticas pueden verse en aproximadamente el

30% de LMMC y, con técnicas de secuenciación génica (NGS), estas alteraciones genéticas pueden detectarse hasta en el 93% de los casos⁽¹⁾.

El diagnóstico de LMCa y de SMD/SMPi entre sí y con el resto de los SMP es dificultoso, por el cual el conocimiento de las alteraciones moleculares toma relevancia en estas entidades. **Ver algoritmo diagnóstico⁽⁶⁾.**

Adaptación de algoritmo diagnóstico de SMD/SMP⁽³⁾



Pronóstico y tratamiento

Este grupo de desórdenes se caracteriza por presentar pronóstico adverso y opciones limitadas de tratamiento.

Con respecto al pronóstico, la LMMC es la más estudiada. Existen al menos 7 trabajos clínicos, de los cuales 2 incluyen características moleculares (incorporan el ASXL1) que han desarrollado modelos pronósticos para LMMC. Sin embargo, ninguno de ellos demostró ser superior al otro en el análisis estadístico, por lo cual no existe consenso en la utili-

zación de ninguno en forma específica^(7,8).

La SMD/SMP-SA T es considerada, dentro de los subtipos SMD/SMP, la entidad con curso más indolente, pero del estudio mutacional se desprende que aquellos pacientes con SF3B1 y JAK2 presentan una evolución desfavorable.

La LMCa no cuenta modelos pronósticos desarrollados, pero se observó que la presencia de SETBP1 se asocia a supervivencia global más corta (22 meses), cuando se compara con la ausencia de la misma (77 meses).

SMD/SMPi no cuenta con características pronósticas asociadas, es probable que esto se deba a las dificultades diagnósticas de esta entidad^(1,6).

Con respecto al tratamiento, la mayoría de las recomendaciones son extrapoladas de trabajos clínicos de pacientes con SMD o SMP, los cuales incluyen una proporción escasa de pacientes con SMD/SMP. Aunque varios agentes terapéuticos han demostrado tener actividad, ninguno ha logrado cambiar la historia natural de la enfermedad. Las estrategias terapéuticas apuntan a disminuir los síntomas, ya sea producidos por las características mieloproliferativas o mielodisplásicas de la enfermedad.

Los hipometilantes (HMT) azacitidina o decitabina se utilizan cuando la característica predominante es la citopenia. Cuando existen síntomas por proliferación celular, se prefiere utilizar fármacos citorreductores como hidroxurea, así como también etopósido, topotecan, arsénico, ácido retinoico o quimioterapia⁽⁶⁾.

El conocimiento del perfil mutacional es de utilidad para identificar pacientes que van a beneficiarse con una terapéutica específica, así como también para la utilización de agentes blanco. La presencia de mutaciones de TET2 o DNMT3A se asocia a respuesta favorables a agentes HMT e inhibidores de DNMT3A que se encuentran en desarrollo. La mutación de TET2 también se ha asociado a respuesta favorable a HMT en ausencia de ASXL1.

Entre los nuevos fármacos en investigación se encuentran: inhibidores de JAK2, los inhibidores del SRC y los inhibidores del MEK.

A pesar de los nuevos avances en la fisiopatología de la enfermedad que han permitido el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas, el trasplante de células progenitoras hemopoyéticas (TCPH) es la única estrategia curativa y que demostró mejoría en la sobrevida⁽¹⁾.

Subtipos SMD/SMP

LMMC

La LMMC es el subtipo más común de SMD/SMP. Los pacientes son usualmente añosos, con una edad media de 70.5-73.5 años, con predominio masculino (relación mas/fem = 3:1). Presentan monocitosis en sangre periférica, citopenias, displasia de médula ósea y hepatoesplenomegalia⁽⁴⁾.

Los criterios diagnósticos para LMMC según la WHO 2016 incluyen:

- Monocitosis $>1 \times 10^9/L$ o $>10\%$ de los leucocitos persistente (3 meses)
- Ausencia de criterios de la WHO para leucemia mieloide crónica Phi+ (LMC), mielofibrosis primaria (MP), policitemia vera (PV), trombocitosis esencial (TE).
- Ausencia de PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 o PCM1-JAK2 en presencia de eosinofilia.
- Menos del 20% de blastos y/o promonocitos en SP y MO.
- Displasia de una o más líneas mieloides.
- Excluir otras causas de monocitosis.

El diagnóstico no depende de la existencia de displasia, ésta puede no estar presente; en este caso, la presencia de anormalidades citogenéticas y/o moleculares, o una monocitosis persistente por más de 3 meses, cuando se hayan excluido las causas reactivas (embarazo, enfermedades autoinmunes, depresión mayor, drogas, infección e inflamación, etc.) confirman el diagnóstico.

La monocitosis en sangre periférica generalmente está dada por monocitos anormales, con núcleos bizarros y gránulos citoplasmáticos. Los pacientes a menudo presentan leucocitosis, pero pueden presentar glóbulos blancos normales, o ligeramente disminuidos con grado variable de neutropenia. Dentro de las características clínicas se incluyen: hepatomegalia, esplenomegalia y presencia de enfermedad extra medular, que puede comprometer piel y ganglios linfáticos⁽¹⁾.

La presencia de mutaciones como JAK2, CALR o MPL, asociadas a monocitosis, sugieren el diagnóstico de MP más que de LMMC.

La LMMC puede clasificarse teniendo en cuenta diversas características. La French-American-British (FAB) las divide en dos subtipos de acuerdo al recuento de glóbulos blancos de sangre periférica (RGB) en el momento del diagnóstico. LMMC subtipo mielodisplásico (LMMC-MD) RGB $< 13 \times 10^9$ y LMMC subtipo mieloproliferativo (LMMC-MP) RGB $> 13 \times 10^9$. De acuerdo con esta clasificación, las LMMC-MP se asocian a menor sobrevida que las LMMC-MD (16 vs 31 meses, $p=0.034$)⁽⁹⁾.

La WHO 2008 las clasifica de acuerdo al porcentaje de blastos de sangre periférica (SP) y médula ósea (MO) en LMMC-1 y LMMC-2. La nueva clasificación de la WHO 2016 las divide en LMMC-0 (blastos en SP $<2\%$, M0 $<5\%$), LMMC-1 (blastos

SP 2-4%, MO 5-9%), LMMC-2 (blastos SP 5-19%, MO 10-19%, o presencia de bastones de Auer). Esta división identifica tres grupos de riesgo con una supervivencia de 31, 19 y 13 meses respectivamente ($p < 0.001$)⁽⁴⁾.

Usando el cariotipo convencional, aproximadamente el 30% de los pacientes presentan alteraciones cromosómicas, con técnicas de alta resolución (SNP-*arrays*) éstas pueden observarse por encima del 60%. Las alteraciones cromosómicas más comunes incluyen: +8 (23%), del 17/-7q (14%). Con técnicas de secuenciación genómica se pueden detectar al menos una mutación en el 86 a 98% de las LMMC. La presencia de mutación de TET2 y SRSF2 parecerían ser específicas para esta entidad^(8,10). Las muta-

ciones más frecuentemente encontradas son: TET2 (50-60%), SRSF2 (40-50%), ASXL1 (35-40%) y RUNX1 (15-30%). El reconocimiento de estas mutaciones permite un mejor diagnóstico, sirven para establecer modelos pronósticos y pueden ser utilizadas como blancos terapéuticos para nuevas terapias^(4,8,11).

Otros genes mutados en LMMC: son las vías que comprometen al RAS/MAPK, genes que se asocian al empalme (SF3B1, ZRSR2, U2AF1), genes que se asocian a la regulación epigenética (DNMT3A, EZH2), genes asociados a la transcripción (TP53, NPM1) y vías de señalización (CBL, JAK2, FLT3). Ver **tabla 3**.

Tabla 3. Frecuencia de mutaciones en LMMC

Categorías	Mutación	Frecuencia (%)
Reguladores epigenéticos	TET2	60
	DNMT3A	<5
	IDH 1/IDH 2	
Regulación de la cromatina y modificadores de histonas	ASXL1	40
	EZH2	5
Maquinaria del <i>splicing</i>	SRSF2	50
	SF3B1	
	U2AF1	10
Complejo de cohesina		10
Genes supresores de tumores	TP53	
	PFH6	
Vías de señalización	RAS	20-30
	CBL	10-20
	JAK2	10-15
	SH2B3	5-7
	FLT3	5
Factores de transcripción	RUNX1	
Otras	SETBP1	5-10

Existen diversas herramientas pronósticas para la LMMC, éstas utilizan diversas variables clínicas y genéticas.

Dentro de los modelos tempranos se encuentran: el modelo de Bournemouth modificado, éste incluye como factores de mal pronóstico: alto recuento de monocitos y de neutrófilos, citopenias, esplenomegalia y precursores circulantes, los cuales predicen supervivencia corta.

El índice pronóstico del MD Anderson, que fue desarrollado en una cohorte de 213 pacientes, contempla: el nivel de hemoglobina, la presencia de células mieloides inmaduras, el recuento de linfocitos y el porcentaje de blastos de médula ósea. Estos parámetros permiten clasificar a los pacientes en riesgo bajo, intermedio-1, intermedio-2 y alto, con una supervivencia media de 24, 15, 8 y 5 meses respectivamente⁽¹²⁾.

El índice específico para LMMC (CPSS), realizado con una población de 518 pacientes, evalúa 4 variables: FAB, el subtipo de la WHO, el índice citogenético específico para LMMC y la dependencia transfusional. Separa a los pacientes en 4 categorías de riesgo: bajo, intermedio-1, intermedio-2 y alto, con una sobrevida media de 72, 31, 13 y 5 meses

respectivamente. Este índice fue validado con una cohorte de 214 pacientes⁽¹³⁾.

Finalmente se han incorporado las alteraciones moleculares, que han mejorado los modelos pronósticos existentes: la mutación del ASXL1 demostró ser un factor pronóstico adverso independiente^(7,8,14-17). Ver **tabla 4**.

Tabla 4. Índices pronósticos LMMC

Índice Pronóstico	Año	N	Validación externa	Variables incluidas	Media de sobrevida en meses			
					BR	RI-1	RI-2	RA
MDAPS	2002	213	No	Hb <12 g/dl Células inmaduras circulares Recuento absoluto de linfocitos >2.5 x 10 ⁹ Blastos en MO >10%	24	15	8	5
G-MDAPS	2008	306	Sí, en 153 pacientes	Edad ≥ 65 años PS ≥ 2 Trombocitopenia Anemia Aumento de blastos en MO Leucocitosis (>20x10 ⁹ /Lt) Anormalidades del Cromosoma 7 y cariotipo complejo Antecedentes de transfusión de GR	54	25	14	6
Modelo Pronóstico Mayo	2013	226	Sí, en 268 pacientes	Recuento absoluto de monocitos >10x10 ⁹ /Lt Blastos en SP Hb <10 g/dl PQT <100x10 ⁹ /Lt	32	18.5	-	10
GFM	2013	3125	Sí, en 165 pacientes	Edad >65 años Recuento de GB >15x10 ⁹ /Lt Anemia PQT <100x10 ⁹ /Lt Mutación de ASXL1	NA	38.5	-	14.4
CPSS	2013	578	Sí, en 274 pacientes	Subtipo FAB Subtipo OMS Índice CTG específico para LMMC Dependencia transfusional de GR	72	31	13	5
MMM	2014	466	No	Monocitos en SP >10x10 ⁹ /LT Blastos en SP Hb <10 g/dl PQT <100x10 ⁹ /Lt Mutaciones de ASXL1	97	59	31	16

Dentro de las opciones terapéuticas, el cuidado estándar incluye la utilización de HMT, agentes citorreductores, trasplante alogénico y terapias de soporte, como agentes estimulantes de la eritropoyesis, transfusiones, antibióticos, etc.

Manejo de la citopenia

El manejo de las citopenias es similar a los pacientes con SMD de bajo riesgo e incluye agentes estimulantes de la eritropoyesis y soporte transfusional. La tasa de respuesta en pacientes con SMD/SMP es del

30% al 60% con una media de duración de 24 meses. Los parámetros de respuesta a los agentes estimulantes son: la baja carga transfusional (menos de 2 U de glóbulos rojos al mes) y bajo nivel de eritropoyetina (<500 UI/L). La mayoría de las respuestas ocurren dentro de las 8 semanas de tratamiento. Los agentes estimulantes deben darse con precaución en pacientes con LMMC-MP, ya que éstos aumentan el riesgo de ruptura esplénica.

Eltrombopag ha sido investigado en un estudio de fase II en pacientes con SMD de riesgo bajo, este estudio ha reportado una tasa de respuesta del 24% en el 29% de los pacientes sin evidencia de aumento de blastos.

Terapia quelante

El monitoreo de la sobrecarga de hierro es una actividad sencilla, no invasiva, que se realiza mediante el dosaje de ferritina sérica y saturación de transferrina y mediante estudios de imágenes con resonancia magnética. Los datos sugieren que la mortalidad asociada a sobrecarga de hierro es baja y el uso de quelantes de hierro se asocia con diversos efectos adversos, por lo que no se recomienda su uso de rutina y debe ser investigado en el contexto de estudios clínicos.

Manejo de la enfermedad proliferativa

La hidroxiurea es la droga más utilizada en el manejo de la enfermedad proliferativa. Cuando la misma se comparó con etopósido, luego de 11 meses de seguimiento el 60% de los pacientes habían respondido, comparado con el 36% de la rama con etopósido, con una media de sobrevida de 20 meses vs 9 meses. También se han evaluado dosis bajas de citarabina, con o sin el uso de otras drogas en forma concomitante como: ácido transretinoico, toptecan, ácido valproico o inhibidores de farnesil transferasa. La tasa de respuesta con estos fármacos fue desalentadora y la toxicidad significativa⁽⁸⁾. Otros agentes investigados en la LMMC son los inhibidores de JAK2. El ruxolitinib fue evaluado en un estudio fase I con 20 pacientes con una tasa de respuesta de 35%, siendo los principales efectos adversos la fatiga, los calambres y los vómitos. Estos resultados han conducido a estudios de fase II⁽⁹⁾.

Agentes hipometilantes

Los HMT han sido aprobados en SMD de alto riesgo.

La tasa de respuesta en LMMC es del 20 al 70%, con tasa de remisión completa del 15% con una media de sobrevida del 12 a 37 meses. Tanto la enfermedad proliferativa como el porcentaje de blastos de médula ósea han sido factores predictivos negativos para la respuesta. No resultó así la presencia de mutación TET2 en ausencia de mutación de ASXL1, que se asoció en varios estudios a respuesta favorable a hipometilantes^(8,10,16).

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH)

El TCPH alogénico continúa siendo la única estrategia curativa para esta entidad. Dado que esta patología es más prevalente en personas no candidatas a trasplante, por su edad, comorbilidades o estado funcional, dicha estrategia terapéutica no es de elección para estos pacientes. Sin embargo, desde el advenimiento del trasplante con acondicionamiento de intensidad reducida (RIC) y la mayor disponibilidad de donantes no relacionados y donantes alternativos, el TCPH ha sido disponible para una mayor cantidad de pacientes. Cabe mencionar que se deben tener en cuenta las complicaciones graves que conlleva dicho procedimiento, como la enfermedad injerto contra huésped (EICH) tanto aguda como crónica, el rechazo o la falla del injerto y la recaída postrasplante.

Las tasas de respuesta varían desde 17-50%, con una mortalidad relacionada al tratamiento de 12% a 52%. La SG a 10 años es de aproximadamente 40%, con variaciones entre los diferentes estudios. Un estudio multivariante identificó que el aumento de la edad, un índice de comorbimortalidad pre trasplante elevado y el riesgo citogenético alto se asociaron a un incremento de la mortalidad y reducción de la sobrevida libre de recaída. En un estudio del Grupo Europeo de Trasplante en una población de 283 pacientes que recibieron TCPH alogénico, se determinó que el régimen de acondicionamiento, la edad, el estatus de la enfermedad al momento del trasplante, CTG, HLA, sexo del donante, la fuente de células madre, depleción de células T o el desarrollo de EICH no afectaron la sobrevida libre de recaídas ni la sobrevida global. Otro estudio multivariado sobre 209 pacientes en quienes se valoró el índice CPSS, el estado funcional (Karnofsky) y la fuente del injerto, éstos fueron factores predictores significativos de SG⁽⁸⁾.

LMMJ

La LMMJ es una enfermedad hematopoyética rara que afecta a niños generalmente menores de 3 años, su característica principal es la proliferación de monocitos y granulocitos. Su incidencia es del 2 al 3% de las leucemias de la infancia y la relación mas/femas es de 2:1⁽¹⁾.

Su incidencia está aumentada en síndromes congénitos, como la neurofibromatosis y el síndrome de Noonan, en los cuales se encuentra una alteración en las vías de señalización del RAS⁽⁵⁾.

Su comportamiento clínico es heterogéneo, evolucionando en forma fulminante en algunos pacientes, mientras que en otros con síndrome de Noonan pueden resolver en forma espontánea a pesar de continuar con la alteración clonal.

La transformación leucémica, a diferencia de los adultos, es rara⁽⁶⁾.

La sobreproducción de monocitos y granulocitos que infiltran el bazo, el hígado, los pulmones, la piel y el tracto gastrointestinal son los responsables de la morbimortalidad. Clínicamente se acompaña de fiebre, trombocitopenia, esplenomegalia, hepatomegalia y elevación del la Hb fetal.

Los hallazgos clínicos y de laboratorio pueden simular a una infección viral ya sea por citomegalovirus, Epstein-Barr o herpes simple, que deben excluirse previo al diagnóstico de LMMJ^(1,5).

Más del 90% de los pacientes presentan mutación para el PTPN11, NF1, N-RAS, KRAS2 o el CBL. Todos estos genes codifican proteínas de señalización en las vías del RAS-RAF-MAPK. Estudios de secuenciación recientes identificaron un 15% de pacientes con mutaciones de SETBP1 y JAK3, asociadas a mal pronóstico.

La LMMJ es una patología agresiva que, sin tratamiento, presenta una sobrevida de 1 año. La transformación leucémica es rara y generalmente la causa de muerte es el fallo respiratorio por infiltración pulmonar.

La principal estrategia terapéutica es el TCPH alogénico que presenta una sobrevida libre de evento de aproximadamente 5 años en la mitad de los pacientes. Los pacientes que recaen son rescatados y llevados a un segundo trasplante. Otra estrategia con respuesta subóptima para los pacientes recaídos es la infusión de linfocitos del dador.

Actualmente las alternativas al TCPH son limitadas. El tratamiento con HMT logra remisiones en un pe-

queño grupo de pacientes, y falta definir su rol pre y post TCPH. Las estrategias que utilizan inhibidores del MEK, JAK y SRC con bajas dosis de quimioterapia se encuentran en desarrollo^(1,5).

LMCa

La LMCa es una entidad extremadamente rara, BCR-ABL negativa, con una incidencia del 1%. La media de edad es de 60 años, y la relación masculino/femenina es aproximadamente igual. Se caracteriza por una médula ósea hiperclonal, leucocitosis (RGB > 13x10⁹) con características displásicas en los neutrófilos y sus precursores.

Los requerimientos diagnósticos incluyen leucocitosis mayor a 13x10⁹ a predominio de neutrófilos y precursores mieloides, con más del 10% en sangre periférica de promielocitos, mielocitos o metamielocitos, con al menos displasia mielocítica medular, disgranulopoyesis (la cual incluye cromatina anómala con *clumping*), ausencia de basofilia (<2%) y de monocitosis (<10%).

La médula ósea debe ser hiperclonal, con hiperplasia y displasia granulocítica, con o sin displasia eritroide o megacariocítica. Los blastos en SP y MO deben ser mayor al 20%. Y las mutaciones para: PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, PCM1-JAK2 deben estar ausentes. Siempre hay que descartar: LMC BCR-ABL1+, MP, PV y TE⁽⁴⁾.

Dentro de las mutaciones que han sido descritas se encuentran: NRAS, KRAS, JAK2 V617F, TET2, CBL, ninguna de las cuales es específica para LMCa. La mutación SETBP1 fue encontrada en el 25% de los casos y se asocia a mal pronóstico, también puede encontrarse en el 40% de los casos la mutación CSF3R que se asocia en un 90% de los casos a leucemia neutrofilica crónica⁽¹⁸⁾.

El pronóstico de la LMCa es pobre, con una sobrevida de 2-3 años. La transformación leucémica es de alrededor del 40% y la principal causa de muerte es el fallo medular.

No hay una estrategia para de manejo terapéutico, el TCPH alogénico se asocia a remisiones duraderas. La presencia de mutación CSF3R presenta una activación constitutiva de la quinasa SRC, por lo cual la utilización de inhibidores de tirosina kinasa, como el dasatinib, podrían tener un rol, al igual que el ruxolitinib, ya que el CSF3R conduce a la activación de la vía JAK-STAT^(18,19).

Los HMT han demostrado tener una efectividad

transitoria, mientras que las terapias citorreductoras, como la hidroxiurea, conducen a disminuir los síntomas producidos por la leucocitosis y la esplenomegalia, con tasas de duración de 3 a 4 meses. El interferón tiene una modesta actividad en algunos casos.

SMD/SMP-SA-T

La SMD/SMP-SA-T, previamente denominada anemia refractaria con sideroblastos en anillo y trombocitosis (ARSAT), se asocia a trombocitosis ($> 450 \times 10^9 / L$), anemia refractaria, diseritropoyesis en médula ósea y sideroblastos en anillo $> 15\%$; las características de los megacariocitos remedan a los de la trombocitemia esencial o la mielofibrosis.

La edad media de presentación son los 71 a 75 años, y tiene igual distribución de acuerdo al sexo⁽¹⁾.

El diagnóstico de la SMD/SMP-SA-T está asociado frecuentemente a la mutación SF3B1 (la cual está relacionada con la presencia de sideroblastos en anillo). En la SMD/SMP-AS-T la mutación del SF3B1 puede aparecer concomitantemente con la mutación del JAK2 V617F y menos frecuentemente (10%) con CALR o MPL1. A diferencia que la SMD-SA, el número de sideroblastos $> 15\%$ se requiere para el diagnóstico, esté o no presente la mutación SF3B1⁽⁴⁾.

No existen guías para el manejo de esta enfermedad. En pacientes con anemia el manejo es igual que el SMD de bajo riesgo, se utilizan agentes estimulantes como la eritropoyetina y existen reportes de casos en donde el uso de lenalidomida ha demostrado beneficio con respecto a la citopenia y a la esplenomegalia.

Los nuevos agentes como el sotatercept/luspatercept, eltrombopag y los inhibidores de telomerasas, imetelstat, actualmente están siendo evaluados⁽²⁰⁾.

Al igual que la trombocitemia esencial, estos pacientes pueden tener síntomas vasomotores semejantes a cefaleas, palpitaciones, parestesias, angor atípico, eritromelalgia y trombosis arteriales o venosas. Algunos desarrollan enfermedad de von Willebrand adquirida con presencia de trombocitosis extrema y pueden tener riesgo de sangrado si se los medica con aspirina.

La terapia citorreductora generalmente exacerba la anemia, que es la complicación más frecuente en esta patología; solamente esta indicada cuando existe alto riesgo de trombosis y la droga de elección es la hidroxiurea.

Al igual que en SMD de bajo riesgo, el trasplante está reservado para pacientes con citopenias refractarias y enfermedad progresiva⁽²⁰⁾.

SMD/SMP i

El SMD/SMPi es el más heterogéneo del grupo, incluye pacientes con características de SMD y SMP pero que no están definidos en otro subtipo.

La incidencia es desconocida y se estima que es alrededor del 5% de todas las neoplasias mieloides.

La media de diagnóstico es de 71 años y la relación masculino/femenina es de 2:1.

Presenta como características esplenomegalia, recuento bajo de monocitos, 20 a 30% mutación del JAKV617F, sin otros hallazgos genéticos específicos.

La sobrevida media varía entre 12.4 a 21.8 meses.

No hay consenso actual respecto al tratamiento óptimo de aquellos pacientes que no son elegibles para trasplante. Entre las estrategias terapéuticas que se utilizan encontramos a los HMT, que han demostrado superioridad en pacientes que no recibieron trasplante (16.4 vs 11 meses), el interferón, la ciclosporina, la talidomida, la lenalidomida y la timoglobulina^(1,19,21).

Agradecimiento: La autora agradece a la Dra Romagnoli por su colaboración.

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara que no posee conflictos de interés.

Bibliografía

1. Clara J, A. Sallman D, Padron E, A. Clara J, A. Sallman D, Padron E. Clinical management of myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm overlap syndromes. *Cancer Biol Med* [Internet]. 2016;13(3):360–72.
2. Savona MR, Malcovati L, Komrokji R, Tiu R V, Mughal TI, Orazi A, et al. Perspectives An international consortium proposal of uniform response criteria for myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) in adults. 2015;125(12):1857–65.
3. Ragon BK, Savona MR. The Challenge of Treating Myelodysplastic Syndromes/Myeloproliferative Neoplasms. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. 2017;17(S1):S37–42.

4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Borowitz MJ, Beau MM, Le, Bloomfield CD, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–406.
5. Mughal TI, Cross NCP, Padron E, Tiu R V., Savona M, Malcovati L, et al. An international MDS/MPN working group's perspective and recommendations on molecular pathogenesis, diagnosis and clinical characterization of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*. 2015;100(9):1117–30.
6. Padron E. Surveying the landscape of MDS/MPN research: overlap among the overlap syndromes? *ASH Educ Progr B*. 2015;349–54.
7. Padron E, Garcia-Manero G, Patnaik MM, Itzykson R, Lasho T, Nazha A, et al. An international data set for CMML validates prognostic scoring systems and demonstrates a need for novel prognostication strategies. *Blood Cancer J* [Internet]. 2015;5(7):e333.
8. Patnaik MM, Tefferi A, Lanier WL, Jopke TL, Sankey KD, Smith NM. Chronic Myelomonocytic Leukemia: Focus on Clinical Practice. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2016;91:259–72.
9. Thota S, Gerds AT. Myelodysplastic and myeloproliferative neoplasms: updates on the overlap syndromes *Leukemia & Lymphoma*, 2017 DOI: 10.1080/10428194.2017.1357179
10. Patnaik MM, Tefferi A. Chronic Myelomonocytic Leukemia: Focus on Clinical Practice. *Mayo Clinic Proceedings*. 2016;91:259–272.
11. Patnaik MM, Lasho TL, Vijayvargiya P, Finke CM, Hanson CA, Ketterling RP, et al. Prognostic interaction between ASXL1 and TET2 mutations in chronic myelomonocytic leukemia. *Blood Cancer J* [Internet]. 2016;6(1):e385.
12. Onida F, Kantarjian HM, Smith TL, Ball G, Keating MJ, Estey EH, et al. Prognostic factors and scoring systems in chronic myelomonocytic leukemia : a retrospective analysis of 213 patients Prognostic factors and scoring systems in chronic myelomonocytic leukemia : a retrospective analysis of 213 patients. 2010;99(3):840–9.
13. Such E, Germing U, Malcovati L, Cervera J, Kuendgen A, Della Porta M.G, Nomdedeu B, Arenillas L, Luno E, Xicoy B, Amigo M.L, Valcarcel D, Nachtkamp K, Ambaglio I, Hildebrandt B, Lorenzo I, Cazzola M, Sanz G. Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2013;121(15):3005–15.
14. Patnaik MM, Tefferi A. Cytogenetic and molecular abnormalities in chronic myelomonocytic leukemia. *Blood Cancer J*. 2016; 6(2):e393
15. Patnaik MM, Itzykson R, Lasho TL, Kosmider O, Finke CM, Hanson CA, et al. ASXL1 and SETBP1 mutations and their prognostic contribution in chronic myelomonocytic leukemia: a two-center study of 466 patients. *Leukemia*. 2014;28(11):2206–2212.
16. Jabbour EJ, Kanterjian H. 2014 update on diagnosis, monitoring, and management . *Am J Hematol*. 2016;91:252–65.
17. Patnaik MM, Padron E, LaBorde RR, Lasho TL, Finke CM, Hanson CA, et al. Mayo prognostic model for WHO-defined chronic myelomonocytic leukemia: ASXL1 and spliceosome component mutations and outcomes. *Leukemia*. 2013;27(7):1504–10.
18. Gotlib J. How I treat atypical chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2017;130(2):126–133.
19. Talati C, Padron E. An Exercise in Extrapolation: Clinical Management of Atypical CML, MDS/MPN-Unclassifiable, and MDS/MPN-RS-T. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2016;425–433.
20. Patnaik MM, Tefferi A. Refractory anemia with ring sideroblasts (RARS) and RARS with thrombocytosis (RARS-T): 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2017; 92(3):297–310.
21. DiNardo CD, Daver N, Jain N, Pemmaraju N, Bueso-Ramos C, Yin CC, et al. Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms, unclassifiable (MDS/MPN, U): natural history and clinical outcome by treatment strategy. *Leukemia*. 2014; 28(4):958–961.