



# Síndromes mieloproliferativos

C. González García, C. Funes Vera, M. Blanquer Blanquer y J.M. Moraleda Jiménez

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia. Murcia. España.

## Palabras Clave:

- Neoplasias mieloproliferativas
- Leucemia mieloide crónica
- Policitemia vera
- Trombocitemia esencial
- Mielofibrosis primaria
- Leucemia neutrofilica crónica

## Keywords:

- Myeloproliferative neoplasms
- Chronic myelogenous leukemia
- Polycythemia vera
- Essential thrombocythemia
- Primary myelofibrosis
- Chronic neutrophilic leukemia

## Resumen

Los síndromes mieloproliferativos son anomalías clonales de la célula madre hemopoyética que llevan a la proliferación anómala de una o más líneas celulares mieloides. Cursan típicamente con mieloproliferación, esplenomegalia y tendencia a evolucionar a leucemia aguda. La reciente clasificación de la OMS las incluye entre las neoplasias mieloproliferativas por su origen clonal e integrando los nuevos hallazgos moleculares. Los inhibidores de tirosinasa han establecido un nuevo paradigma en el tratamiento de las neoplasias, acercando la leucemia mieloide crónica a la curación. En la policitemia vera y trombocitemia esencial el tratamiento va orientado a prevenir los eventos vasculares, en la mielofibrosis primaria el tratamiento aún es paliativo y de soporte, pero los nuevos conocimientos etiopatogénicos con el descubrimiento de las mutaciones del gen *JAK2* aseguran avances en el futuro próximo.

## Abstract

### Myeloproliferative syndromes

The myeloproliferative syndromes are clonal disorders of the hematopoietic stem cell, leading to an abnormal proliferation of one or more myeloid cellular lineages. The clinical manifestations derive from the myeloproliferation and typically includes splenomegaly and evolution to acute leukemia. In the year 2008 the WHO revised these syndromes and included them in the myeloproliferative category, highlighting their clonal condition and integrating the new molecular data. The tyrosinase inhibitors have established a new paradigm in cancer treatment, approaching the chronic myeloid leukemia to the cure. The aim of the treatment in Polycythemia vera and Essential thrombocythemia is to prevent vascular events. In Primary Myelofibrosis the treatment remains palliative and supportive. The recent advances in the understanding of the molecular pathogenesis with the discovery of the *JAK2* mutations will bring new treatments in the next future

## Introducción

Los síndromes mieloproliferativos crónicos (SMP) son un conjunto de enfermedades hematológicas que se producen a consecuencia de una alteración clonal de la célula madre hematopoyética, que da lugar a la proliferación de una o más líneas celulares de la médula ósea (MO), y un recuento elevado de granulocitos, hematíes y/o plaquetas en sangre periférica (SP). Estas entidades poseen carac-

terísticas clínicas y biológicas comunes como la mieloproliferación, la esplenomegalia y la evolución a leucemia aguda, y en ocasiones se solapan en cuadros frontera dificultando su inclusión en una enfermedad concreta<sup>1</sup>. En 2008 la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso una nueva clasificación de los SMP que pasaron a denominarse neoplasias mieloproliferativas (NMP), enfatizando su origen clonal e incorporando los nuevos hallazgos moleculares<sup>2</sup>.

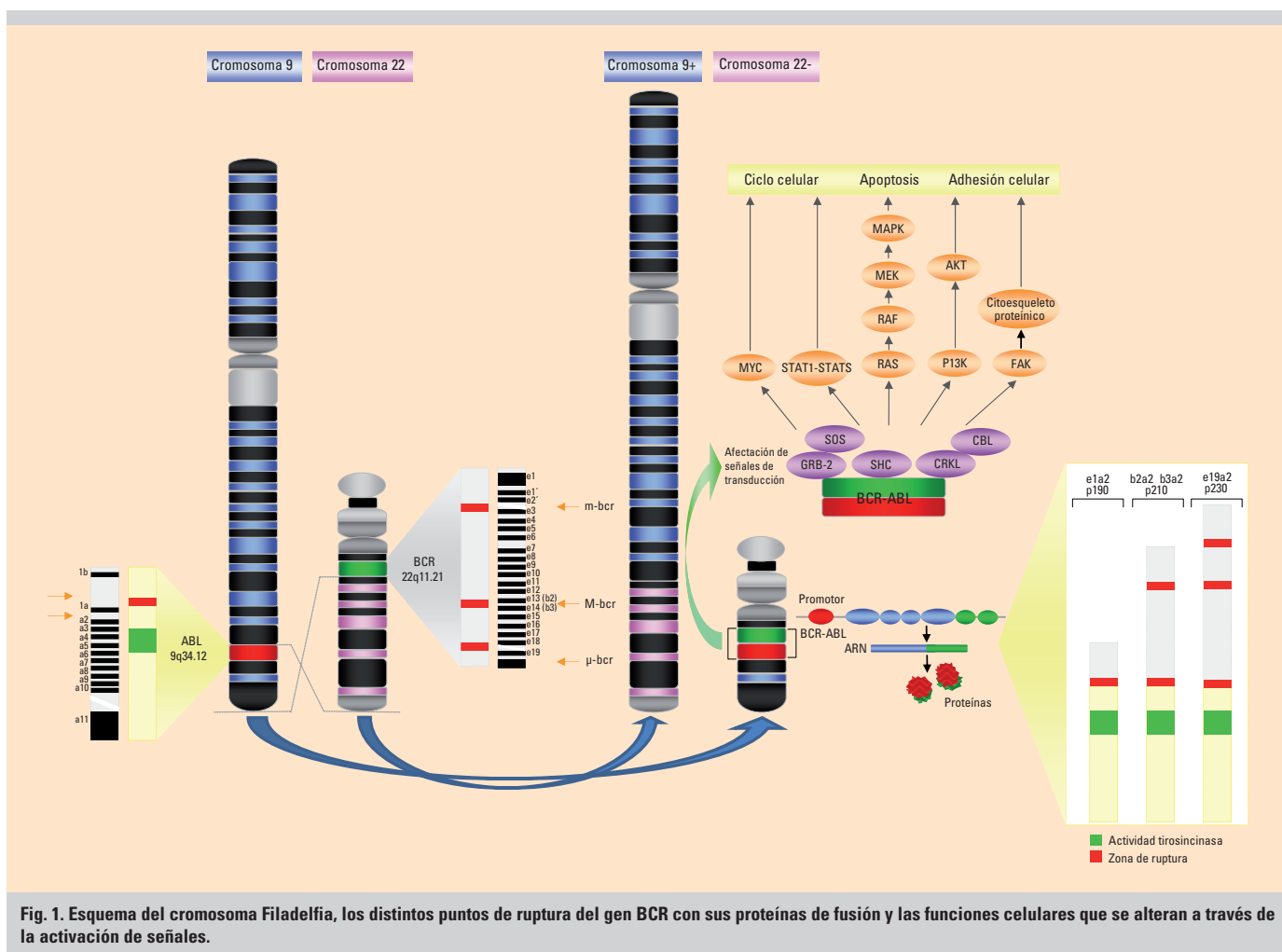
## Etiopatogenia

Las NMP carecen de etiología conocida, aunque se han relacionado algunos casos con la exposición a radiaciones ionizantes y determinados solventes orgánicos. Los primeros datos de un origen clonal en las NMP crónicas se descubrieron con los estudios de las isoenzimas de la glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa, que demostraron la presencia de una única isoenzima en las células hematopoyéticas, mientras que el resto de los tejidos de las pacientes estudiadas presentaba las dos isoenzimas. Posteriormente se descubrió que la leucemia mieloide crónica (LMC) presenta una alteración citogenética específica, el cromosoma Filadelfia (Ph<sup>+</sup>), que se detecta en el 95% de los casos. El resto de entidades se incluyen en las NMP Filadelfia negativas (Ph<sup>-</sup>)<sup>2</sup>.

## Cromosoma Filadelfia. Leucemia mieloide crónica

El Ph es un cromosoma 22 acortado a consecuencia de un intercambio de material genético o traslocación recíproca entre los brazos largos de este cromosoma y los del cromosoma 9.

soma 9: t(9;22)(q34;q11). El punto de rotura del cromosoma 22 es muy específico y está restringido a una pequeña región dentro del gen *BCR*. Como puede verse en la figura 1, el gen *ABL* del cromosoma 9 se une al gen *BCR* del cromosoma 22 para formar un nuevo oncogén denominado *BCR/ABL*, que codifica la síntesis de una proteína de 210 Kd (p210) con actividad tirosinacinas, que está permanentemente activada y que es responsable de la activación de otras vías de transducción de señales al núcleo celular; ello determina un aumento de la proliferación celular, la reducción de la adhesión celular al estroma y una disminución de la apoptosis. El lugar de rotura del gen *BCR* puede influir en el fenotipo de la enfermedad. En la mayoría de los casos se produce en la denominada región *M-BCR* (*major-breakpoint cluster*; exones 12-16) que sintetiza la proteína p210 propia de la LMC clásica; con menos frecuencia la rotura se produce en la región *μ-BCR* (exones 17-20) que codifica una proteína de fusión p230 de mayor tamaño y mostrando una maduración neutrofílica y/o trombocitosis más prominente. En casos más raros, la rotura se produce en la región *m-BCR* (*minor-breakpoint cluster*; exones 1-2), formando la proteína de fusión p190 que se asocia con frecuencia con la leucemia linfoblástica aguda Ph<sup>+</sup> (fig.1). La transformación neoplásica implicaría la mutación de una célula madre hematopoyética pluripotente que ad-



**Fig. 1. Esquema del cromosoma Filadelfia, los distintos puntos de ruptura del gen *BCR* con sus proteínas de fusión y las funciones celulares que se alteran a través de la activación de señales.**

quiere el Ph, lo que conlleva una alteración en el comportamiento biológico celular con ventaja proliferativa de la clona de los progenitores Ph+ sobre los normales. La proliferación anómala afecta sobre todo a la línea granulocítica que inicialmente mantiene su capacidad de diferenciación y maduración, de ahí que en la fase crónica de la enfermedad se produzca un incremento de la masa de granulocitos maduros. Tras un tiempo variable, el clon maligno sufre nuevas mutaciones que afectan a los genes *p-53*, *RAS*, *MYC* o *AML1* y, paralelamente, se produce una pérdida de la capacidad de diferenciación y maduración, con la consiguiente acumulación de células leucémicas inmaduras<sup>1,2</sup>.

## Neoplasias mieloproliferativas Ph-negativas

Recientemente se ha descubierto que la ventaja proliferativa del clon patológico en la mayoría de estas entidades es debida a la mutación *V617F* en el exón 14 del gen *JAK2* que codifica una proteína JAK2 con actividad tirosinacinas constitutiva<sup>3</sup>. Esta mutación se encuentra en más del 90% de los pacientes con policitemia vera (PV) y en un 60% de los casos de trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis primaria (MFP)<sup>1-3</sup>. La mutación *JAK2 V617F* se ha detectado tanto en las células progenitoras pluripotentes como en los precursores maduros, lo que explica la afectación de las tres series, aunque el porcentaje de células mutadas es variable según la NMP. En condiciones fisiológicas, la proteína JAK2, que es intracelular, permanece desfosforilada e inactiva. Cuando la eritropoyetina (EPO) se une a su receptor en la superficie celular, éste se dimeriza y se produce la fosforilación y activación de la proteína JAK2, que a su vez activa una cascada de proteínas y factores de transcripción que llegan al núcleo y favorecen la transcripción de genes que determinan un aumento de la proliferación celular. Cuando la proteína JAK2 presenta la mutación *V617F* permanece activada sin necesitar a su ligando y se produce una proliferación celular continua. Como la mutación se produce en el progenitor hematopoyético indiferenciado da lugar a un estímulo de las tres series, ya que la proteína JAK2 está implicada en la transmisión de señales de la EPO, del factor de crecimiento granulocítico (G-CSF) y de la trombopoyetina (TPO). También se han descrito otras alteraciones moleculares menos estudiadas como las del gen del receptor de la TPO (*c-MPL*), del gen del receptor del factor de crecimiento derivados de las plaquetas (*PDGFR*), *FGFR1* y *c-KIT*<sup>1-3</sup>.

## Clasificación de las neoplasias mieloproliferativas

En la figura 2 y la tabla 1 del artículo de eosinofilia se enumeran las enfermedades clasificadas como NMP por la OMS<sup>2,4</sup>. Aquí expondremos los aspectos clínicos de los síndromes mieloproliferativos clásicos y de la leucemia neutrofílica crónica (LNC).

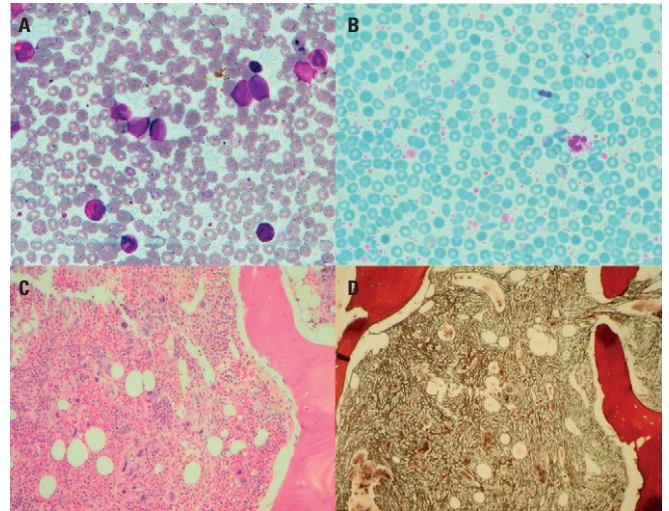


Fig. 2. A. Leucemia mieloide crónica: frotis de sangre periférica, se observan eosinófilos, un basófilo y elementos jóvenes de serie granulocítica. B. Trombocitemia esencial: frotis de sangre periférica, se observan abundantes plaquetas de diferente tamaño. C. Mielofibrosis primaria: biopsia de médula ósea, se observa hiper celularidad y abundantes megacariocitos dismórficos. D. La misma biopsia con tinción específica que muestra la intensa fibrosis reticulínica.

TABLA 1

### Leucemia mieloide crónica: definición de la respuesta al tratamiento

#### Respuesta hematológica completa (RHC)

Leucocitos  $< 10 \times 10^9/l$   
 Basófilos  $< 5\%$   
 No mielocitos, promielocitos o blastos en sangre periférica  
 Plaquetas  $< 450 \times 10^9/l$   
 Bazo no palpable

#### Respuesta citogenética

Completa (RGC): ausencia de metafases Ph+  
 Parcial (RGP): 1-35% Ph+  
 Menor (RGM): 35-65% Ph+  
 Mínima (RGmin): 65-95% Ph+  
 Nula (RG nula):  $> 95\%$  Ph+

#### Respuesta molecular

Completa (RMC): BCR-ABL indetectable  
 Mayor (RMM): % cociente BCR-ABL / ABL  $\leq 0,1\%$  (EI)

Ph+: metafases con cromosoma Filadelfia. EI: escala internacional.

## Leucemia mieloide crónica

La LMC es la NMP más frecuente, representa el 15% de todas las leucemias, y se da con más frecuencia en la quinta o sexta década de la vida. Su incidencia anual es de 1-2 casos por 100.000 habitantes. Su etiología es desconocida, aunque existen casos relacionados con la exposición a radiaciones. Fue la primera neoplasia que se asoció a una anomalía genética adquirida, el cromosoma Ph, y el principal hallazgo inicial es la leucocitosis neutrofílica. Su historia natural consta de tres fases, una fase crónica (FC) inicial de 3-4 años de duración que inevitablemente evoluciona a una fase acelerada (FA), para desembocar en una leucemia aguda terminal o fase blástica (FB)<sup>1</sup>.

## Manifestaciones clínicas. Datos de laboratorio evolución

La enfermedad suele presentarse de forma insidiosa con un síndrome anémico progresivo, síntomas de hipermetabolismo como astenia, sudación nocturna, pérdida de peso o dolores óseos, expresión de la proliferación leucémica. Hasta un 40-60% de las veces la enfermedad se descubre casualmente en una analítica de rutina. En la exploración física destaca la existencia de esplenomegalia que a veces puede ser gigante y provocar síntomas de plenitud postprandial o dolor en hipocondrio izquierdo.

En el hemograma es característica la presencia de leucocitosis en torno a  $50-100 \times 10^9/l$ , a expensas de granulocitos y mielocitos y la basofilia y eosinofilia absolutas (fig. 2A). El recuento plaquetar suele estar elevado, y la cifra de hemoglobina puede ser normal o estar levemente disminuida. El índice de fosfatasa alcalina granulocitaria está disminuido en el 95% de los casos. Los niveles séricos de vitamina B<sub>12</sub>, ácido úrico y LDH suelen estar elevados, y el colesterol disminuido debido al alto *turnover* celular.

La MO es intensamente hiper celular a expensas de la serie granulocítica, con una marcada hiperplasia granulocítica a expensas de mielocitos y elementos maduros, con basofilia y eosinofilia también hay hiperplasia megacariocítica. Los blastos suelen ser < 5% y el hierro medular está disminuido. En la biopsia de MO se detecta fibrosis de grado variable en un 30% de los casos. El estudio citogenético demuestra la existencia del cromosoma Ph en el 95% de los casos. Mucho más raras son las traslocaciones variantes o encriptadas, que se detectan con hibridación *in situ* fluorescente (FISH) o requieren técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR)<sup>1,2</sup>.

## Diagnóstico. Diagnóstico diferencial. Pronóstico

En la tabla 2 se describen los criterios diagnósticos de la OMS para las diferentes fases de la LMC. El diagnóstico de la FC es fácil, en la mayoría de los casos, en base a la presencia de leucocitosis con neutrofilia y basofilia, esplenomegalia, y el cromosoma Ph. La FC se controla muy bien con el tratamiento y el paciente permanece asintomático realizando vida normal durante años. La FA se caracteriza por el empeoramiento clínico, pérdida de respuesta a la terapia, y reaparición de la mieloproliferación y evolución clonal citogenética. Pocos meses después de la FA aparece la FB o leucemia aguda terminal, con un incremento progresivo del número de blastos en SP y MO hasta superar el 20%. El 73% son de tipo mieloblástico y el 35% de tipo linfoblástico, siendo frecuente la aparición de clones con anomalías citogenéticas adicionales al cromosoma Ph (doble Ph, i(17q), monosomía del 7, trisomía del 8 o pérdida del Y), que tienen un impacto pronóstico muy adverso<sup>1-3</sup>.

El diagnóstico diferencial hay que hacerlo con el resto de las NMP y con las reacciones leucemoides que acompañan a

TABLA 2

**Leucemia mieloide crónica: criterios diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud y factores pronósticos**

### Fase crónica (FC)

Sangre periférica: leucocitosis y/o trombocitosis y/o anemia y/o basofilia y/o eosinofilia y/o esplenomegalia

Médula ósea: hiperplasia granulocítica ± fibrosis. Blastos < 10%

Cromosoma Filadelfia y/o *BCR/ABL*

### Fase acelerada (FA)

10-19% blastos en sangre periférica/médula ósea  
> 20% basófilos en sangre periférica

Plaquetas  $> 1.000 \times 10^9/l$  o  $< 100 \times 10^9/l$  persistentes\*

Evolución clonal citogenética

Esplenomegalia y leucocitosis progresivas y refractarias

### Fase blástica (FB)

Más del 20% de blastos en médula ósea/sangre periférica

Infiltrados blásticos extramedulares

Grandes focos de blastos en médula ósea (*clusters*)

### Leucemia mieloide crónica. Factores pronósticos al diagnóstico

1. Anomalías cromosómicas asociadas a la clona Ph

2. Índice de riesgo de Sokal. Valor: bajo < 0,8/intermedio 0,8-1,2/alto > 1,2

Cálculo:  $0,116 (\text{edad} - 43,4) + 0,0345 (\text{bazo} - 7,51) + 0,188 (\text{plaquetas} / 700) + 0,087 (\% \text{ blastos SP} - 2,10) \theta$

Cálculo automático: [http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/cml\\_score/](http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/cml_score/)

\*Sin relación con el tratamiento.

infecciones, neoplasias, colagenosis, cirrosis fulminante, etc. La clínica del paciente, la ausencia de basofilia, las FAG elevadas y, sobre todo, la ausencia de Ph permiten diferenciar fácilmente ambos cuadros.

El índice de riesgo de Sokal<sup>5</sup> con datos como la edad, tamaño del bazo, recuento de plaquetas y blastos en SP es el más usado para la evaluación pronóstica inicial de la LMC (tabla 2).

## Tratamiento

Los progresos en LMC desde el descubrimiento del cromosoma Ph hasta el de los inhibidores de tirosinasa (ITK) no tienen precedentes en cáncer<sup>6</sup>. Históricamente la enfermedad presentaba una supervivencia de 2-3 años sin tratamiento, 4 años con hidroxiurea y 6 años con interferón alfa (INF-α). Actualmente el tratamiento inicial es con imatinib (ITK de primera generación) con unas tasas de supervivencia global del 85% a los 8 años, respuesta citogenética completa (RGC) del 90% y un 33% de respuestas moleculares completas<sup>7</sup>. Recientes estudios indican que con ITK de segunda generación (ITK-2G) estas respuestas son más intensas y rápidas<sup>9,10</sup>.

En las tablas 1 y 3 se exponen los criterios de respuesta al tratamiento y la evaluación del mismo, respectivamente. En la LMC el objetivo principal del tratamiento es conseguir la RGC lo antes posible, para evitar la inestabilidad genética con mutaciones clonales y que el paciente evolucione a FA y FB. De hecho, los pacientes con mejor pronóstico son los que obtienen RGC durante el primer año. El ITK más usado es imatinib (Glivec®) 400 mg al día, aunque recientemente se



han aprobado los ITK-2G para su uso en primera línea: dasatinib (Sprycel®) 100 mg/d y nilotinib (Tasigna®) 300 mg/12 horas. En general, se toleran bien, aunque existen efectos secundarios: edemas, mialgias e intolerancia gastrointestinal (imatinib), derrame pleural y trombopenia (dasatinib), diabetes, aumento de lipasa, bilirrubina o enzimas hepáticas y alargamiento del intervalo QTc en el electrocardiograma (nilotinib). La elección del ITK depende del índice pronóstico inicial, comorbilidades y razones económicas. En pacientes con índice Sokal alto o intermedio es aconsejable usar los ITK-2G<sup>7-10</sup>.

La *European LeukemiaNet* (ELN) ha establecido unas recomendaciones para el manejo de esta enfermedad, basadas en la evaluación periódica de la respuesta al tratamiento (tablas 1 y 3)<sup>10</sup>. Si la respuesta es óptima, la administración de imatinib debe continuar indefinidamente, y si no es óptima, existe intolerancia o se pierde la respuesta inicial, está indicado el cambio ITK-2G: dasatinib 100 mg/día o nilotinib 300 mg/12 horas, en función de las comorbilidades y haciendo un estudio previo de mutaciones BCR/ABL. En el caso de presentar la mutación T315I, el paciente no responderá a los ITK y debe valorarse un trasplante alogénico de progenitores hemopoéticos (aloTPH). El AloTPH es un tratamiento curativo, y ha sido el de elección hasta la reciente aparición de los ITK. El alo-TPH ofrece una supervivencia libre de LMC a los 15 años, del 50% en pacientes trasplantados en FC y del 20% en fases más avanzadas, pero con una mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) del 40%. Estos resultados han mejorado con el perfeccionamiento de las medidas de soporte y con modalidades de intensidad reducida que permiten ofrecer este tratamiento a pacientes mayores o con comorbilidades, pero son inferiores a los ITK que se ofrecen en primera línea. El alo-TPH está indicado cuando hay resistencia a los ITK, si hay mutación T315I o en los pacientes que comienzan en FA. Permite la erradicación de la clona Ph+ gracias a la quimiorradioterapia ablativa y el efecto inmune antileucémico de las células inmunocompetentes del donante que es clave en la eliminación de la enfermedad residual y en la prevención de recaídas<sup>1,10</sup>.

El INF- $\alpha$  en dosis de 3-6 MU/3 veces por semana es útil cuando no pueden usarse los ITK ni el aloTPH. Es el fármaco de elección durante el embarazo<sup>1,10</sup>.

La hidroxiurea o hidroxycarbamida, en dosis de 1-3 g/día, se puede administrar en ancianos y en caso de leucocitosis extrema sintomática, como coadyuvante del imatinib o de la leucocitoaféresis. Al inicio del tratamiento se debe prevenir la nefropatía úrica con alopurinol.

El tratamiento de la FA es el Alo-TPH siempre que se pueda, precedido de un tratamiento con dasatinib 140 mg/día o nilotinib 400 mg/12 horas. El tratamiento de la FB es dasatinib 140 mg/día y quimioterapia estándar para la leucemia aguda, linfoblástica o mieloblástica según el fenotipo que presente, seguido de alo-TPH<sup>1,10</sup>.

TABLA 3

**Leucemia mieloide crónica: evaluación de la respuesta al tratamiento**

Respuesta/momento	Óptima	Subóptima	Fallo	Alarmas
Basal				Alto riesgo Sokal ACA/Ph+
3 meses	RHC	$\leq$ RGmin	No RHC	
6 meses	$\geq$ RGP	< RGP	RG nula	
12 meses	RGC	RGP	< RGP	< RMM
18 meses	RMM	< RMM	< RGC	
Siempre	RMM estable o mejorando	Pérdida RMM Mutaciones	Pérdida RHC Pérdida RGC Mutaciones ACA/Ph+	ACA/Ph- $\uparrow$ BCR-ABL

ACA: alteración citogenética asociada; C: completa; m: menor; min: mínima; RG: respuesta citogenética; RHC: respuesta hematológica completa; RMM: respuesta molecular mayor; P: parcial.

## Policitemia vera. Trombocitemia esencial

La PV y la TE tienen muchas similitudes en su clínica, evolución y tratamiento, aunque muestren diferente fenotipo según la clona celular emergente, por lo que las revisaremos conjuntamente. Son enfermedades de etiología desconocida con una incidencia anual similar: 1-3 casos por 100.000 habitantes. La edad media se sitúa en la sexta década<sup>4,11</sup>.

La PV se caracteriza por un aumento en la producción de glóbulos rojos y la TE pplaquetas. Ambas enfermedades suelen permanecer quiescentes durante años.

## Manifestaciones clínicas. Datos de laboratorio y evolución

En la PV los síntomas derivan del aumento de masa eritrocitaria, y en consecuencia síntomas de hipertensión y anomalías vasculares. Es frecuente el *síndrome de hiperviscosidad* que cursa con cefalea, mareos, visión borrosa, vértigo y parestias. No son raras las manifestaciones de hipermetabolismo y el prurito. Tanto en la PV como en la TE, aunque más en esta última, son frecuentes los síntomas derivados de la oclusión microvascular como eritromelalgia, acroparestias, isquemia digital o síntomas neurológicos pasajeros. Existe un aumento de fenómenos hemorrágicos asociados a trombocitosis extrema. En ambas enfermedades, los síntomas más frecuentes son los eventos vasculares, especialmente la *trombosis arterial* (40% en PV y 10-25% en TE)<sup>11</sup>.

El hemograma de la PV se caracteriza por poliglobulia verdadera (masa eritrocitaria aumentada) reflejado por una cifra de hematíes, hemoglobina y un hematócrito elevados (> 60% en la mitad de los pacientes), con leucocitosis y/o trombocitosis moderadas.

En la TE hay trombocitosis igual o superior a  $450 \times 10^9/l$  persistente, y en el frotis de la SP se pueden observar plaquetas dismórficas en cúmulos (fig. 2B).

El índice de fosfatasa alcalina granulocitaria, y los niveles séricos de vitamina B<sub>12</sub>, ácido úrico y LDH habitualmente están elevados. Los niveles de EPO (en la PV), ferritina y colesterol están disminuidos.

La MO en la PV es hiper celular con hiperplasia de las 3 series, mientras que en la TE es normocelular, con aumento de megacariocitos gigantes e hiperlobulados, y a veces con fibrosis reticulínica.

La mutación *JAK2/V617F* está presente en el 95% de las PV y en un 60% de las TE. Las mutaciones de *MPL* (8% de las TE) y de *JAK2/exon12* (2% de las PV) se deben estudiar en los casos *JAK2* no mutados. Se pueden detectar alteraciones citogenéticas por cariotipo convencional y FISH en las NMP Ph-: las trisomías 8, 9 y las deleciones del20q, del13q y del9p se detectan en un 5-20% al inicio aumentando hasta el 100% cuando evolucionan a LA<sup>3,11,12</sup>.

## Diagnóstico. Diagnóstico diferencial. Pronóstico

Los criterios diagnósticos de la OMS 2008 para la PV y el TE se resumen en la tabla 4. En la PV el diagnóstico se basa en el aumento de la masa eritrocitaria con EPO baja y la presencia de *JAK2*, lo que permite realizar el diagnóstico diferencial con las poliglobulias secundarias que se pueden producir en fumadores, obesidad, patología pulmonar o cardíaca, tumores hepáticos y renales, etc.

El diagnóstico de TE es de exclusión. Se basa en el incremento de las plaquetas en SP y MO, y obliga a excluir otras NMP y, sobre todo, las causas de trombocitosis reactivas como la ferropenia o hemorragia, infección o inflamación, neoplasias diseminadas, algunas drogas, asplenia y anemia hemolítica, etc<sup>3</sup>.

La evolución de la PV es trifásica: con una fase latente, otra de PV franca y una fase gastada o mielofibrosis postPV. La supervivencia es superior a 10 años con tratamiento, y la mayoría de los pacientes fallecen por eventos vasculares<sup>11</sup>.

La supervivencia de la TE es similar a la población normal, aunque los eventos vasculares pueden afectar a la calidad de vida. La estratificación del riesgo pronóstico se orienta al riesgo vascular: la edad mayor de 60 años y los eventos trombóticos previos son los dos factores que predicen un mayor riesgo trombótico, mientras que el recuento plaquetario superior a  $1.500 \times 10^9/l$  predice un alto riesgo hemorrágico. El *JAK2* mutado asociado a leucocitosis se asocia con mayor riesgo de eventos cardiovasculares en TE<sup>12</sup>.

La evolución a mielofibrosis post-PV/TE aumenta con el tiempo. Las manifestaciones clínicas, su pronóstico y manejo son los de la MFP. La transformación leucémica es rara, pero puede aumentar con algunos tratamientos, asociándose a dosis acumulativa de fármacos alquilantes y P<sup>32</sup>, pero no la de hidroxiurea<sup>13</sup>.

## Tratamiento

Tanto en la PV como en la TE, el objetivo del tratamiento es prevenir la incidencia/recurrencia de trombosis, retrasar en lo posible la evolución a mielofibrosis/leucemia aguda, controlar los síntomas de la enfermedad y manejar situaciones de riesgo como cirugía o embarazo. En la tabla 5 se pueden ver

TABLA 4

**Criterios diagnósticos de la policitemia vera y la trombocitopenia esencial según la OMS**

### Policitemia vera: criterios

#### Mayores

Hemoglobina > 18,5 g/dl en varones y > 16,5 g/dl en mujeres (o masa eritrocitaria aumentada)

JAK2/V617F positivo o similar (JAK2/exón12)

#### Menores

Biopsia de médula ósea hiper celular y panmielosis

EPO sérica baja

Colonias eritroides endógenas *in vitro*

Se precisan: dos criterios mayores más uno menor, o hemoglobina elevada + dos menores

### Trombocitopenia esencial

Recuento sostenido de plaquetas  $\geq 450 \times 10^9/l$

BMO: aumento de megacariocitos sin aumento de SR o SM con formas jóvenes

Ausencia de los criterios de la OMS para PV, MFP, LMC Ph+ SMD u otras NMP

JAK2/V617F positivo u otro marcador clonal (MPL), si JAK2 negativo excluir trombocitosis reactiva

Se precisan los 4 criterios

BMO: biopsia de médula ósea; EPO: eritropoyetina; LMA: leucemia mieloide aguda; LMC: leucemia mieloide crónica; MFP: mielofibrosis primaria; NMP: neoplasias mieloproliferativas; OMS: Organización Mundial de la Salud; PV: policitemia vera; SM: serie mieloide; SMD: síndrome mielodisplásico; SR: serie roja.

las recomendaciones actuales del tratamiento según la ELN que se basan en la aplicación de flebotomías y citorreducción en la PV, y de antiagregantes y citorreducción en la TE<sup>14</sup>.

Como norma general, es fundamental corregir los factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia, tabaquismo, obesidad y sedentarismo<sup>11</sup>.

### Flebotomías

Indicadas como primera línea en el tratamiento de la PV, 450 ml cada 3 días hasta alcanzar un hematocrito menor de 45%.

### Tratamiento antiagregante

Se recomienda ácido acetilsalicílico (AAS) en dosis baja (100 mg/día). Este fármaco revierte rápidamente los problemas microvasculares, y también es eficaz en la prevención de complicaciones vasculares mayores<sup>11</sup>.

### Tratamiento citorreductor

Se recomienda como primera opción la hidroxiurea en dosis inicial de 15-20 mg/kg/día hasta la obtención de respuesta, con el objetivo de conseguir la dosis mínima para mantener recuentos normales (tabla 5). En la TE el tratamiento con hidroxiurea (Hydrea®) reduce significativamente el riesgo de trombosis y mielofibrosis<sup>15,16</sup>. Anagrelida (Xagrid®) está aprobado como tratamiento de segunda línea para TE en una dosis inicial de 0,5 mg 2-3 veces/día, aumentando progresivamente según tolerancia y respuesta. Un tercio de los pacientes lo suspenden por efectos adversos, muchos de los cuales derivan de su efecto vasodilatador e inotrópico positivo. Se recomienda evaluación cardiológica previa y usarlo con precaución en pacientes mayores y con enfermedad cardíaca. El INF- $\alpha$ , carece de efecto teratogénico y leucemógeno y puede reducir la carga alélica del *JAK2* mutado, pero un 30% lo suspenden por toxicidad (cuadro pseudogripal, fatiga,

TABLA 5

**Tratamiento de la policitemia vera y la trombocitopenia esencial recomendaciones de la ELN (*European LeukemiaNet*)****Policitemia vera**

1. Flebotomía en todos para mantener Hto &lt; 45% y AAS

2. Reducir riesgos de enfermedad cardiovascular

3. Citorreducción en pacientes de alto riesgo

Intolerancia o mayor frecuencia de flebotomías

Esplenomegalia progresiva sintomática

Enfermedad sintomática relacionada\*

Leucocitosis o trombocitosis progresiva

Primera línea: hidroxurea o INF- $\alpha$ ; en menores de 40 años evitar hidroxureaSegunda línea: INF- $\alpha$  si antes hidroxurea o a la inversa en mayores de 75 años (alquilantes, P<sup>32</sup>)**Trombocitopenia esencial (tratar siempre los factores de riesgo cardiovascular)**

Primera línea

Bajo riesgo: AAS si enfermedad microvascular

Alto riesgo: citorreducción con hidroxurea + AAS

Plaquetas > 1.500  $\times$  10<sup>9</sup>/l: hidroxurea, no dar AAS

Segunda línea. En intolerancia/resistencia\*\* a hidroxurea

Fármacos no leucemógenos: anagrelida o INF- $\alpha$ 

Busulfan en mayores de 75 años con esperanza de vida corta

AAS: ácido acetilsalicílico; Hto: hematocrito; INF: interferón.

\*Lesión microvascular, prurito y cefalea.

\*\*Esplenomegalia progresiva/sintomática, enfermedad sintomática relacionada.

recuentos hematimétricos bajos, depresión y fenómenos autoinmunes), por lo que su uso debe reservarse para pacientes jóvenes y mujeres que están o desean estar embarazadas, y evitarlo en pacientes mayores. La dosis es de 3 MU/día hasta obtener respuesta y luego disminuir. El INF- $\alpha$  pegilado en dosis inicial de 45-135  $\mu$ g/semana logra respuestas hematológicas del 95% en PV, con perfil de toxicidad similar a INF- $\alpha$ .

Algunos fármacos citotóxicos administrados después de hidroxurea pueden aumentar el riesgo de LA<sup>13</sup>, y los pacientes resistentes o intolerantes a este fármaco deben recibir fármacos no leucemógenos como anagrelida o INF- $\alpha$ . Busulfan y P<sup>32</sup> se reservan para pacientes mayores con poca expectativa de vida que no toleran hidroxurea. Ruxolitinib, un inhibidor oral de JAK1-2, está actualmente siendo estudiado en ensayos clínicos y se han conseguido respuestas clínicas hematológicas del 79-95% en TE y PV con toxicidad tolerable, por lo que se perfila como un fármaco de mucha utilidad para el tratamiento de las NMP Ph negativas.

## Mielofibrosis primaria

La MFP es una NMP Ph- caracterizada por fibrosis medular y hemopoyesis extramedular (metaplasia mieloide). Es muy heterogénea en cuanto a clínica, evolución, pronóstico y tratamiento.

## Manifestaciones clínicas. Datos de laboratorio y evolución

La MFP cursa con anemia progresiva, hepatoesplenomegalia marcada y síntomas constitucionales. Puede haber hiperten-

TABLA 6

**Criterios diagnósticos de la mielofibrosis****Mielofibrosis primaria. Criterios diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2008**

Mayores

Biopsia de MO: proliferación y atipia de megacariocitos, fibrosis colágena y/o reticulina, en ausencia de fibrosis reticulina: fase celular prefibrótica

Ausencia de criterios de la OMS para PV, TE, LMC Ph+, SMD u otras NMP

JAK2-positivo u otro marcador clonal (MPL W515K/L), si JAK2-negativo, excluir MF secundaria

Menores

Leucoeritroblastosis, aumento LDH, anemia, esplenomegalia

Se precisan 3 criterios mayores + 2 menores

**Mielofibrosis primaria post PV/TE. Criterios diagnósticos IWG-MNRT (*International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment*) 2008**

Mayores

PV o TE previa

Fibrosis de médula ósea grado 2-3 (escala 0-3) o grado 3-4 (escala 0-4)

Menores

Cuadro leucoeritroblástico en sangre periférica

Aumento de esplenomegalia palpable  $\geq$  5 cm o aparición de ésta

Al menos uno de los 3 síntomas constitucionales: adelgazamiento &gt; 10% en 6 meses, sudores nocturnos, fiebre inexplicada

Pérdida de necesidad de flebotomías sin citorreducción (en policitemia vera)

Anemia y/o descenso de Hb  $\geq$  2 g/dl del basal (en TE)

LDH elevada (en TE)

Se precisan: los 2 criterios mayores y al menos 2 menores

LDH: lactatodeshidrogenasa; LMC: leucemia mieloide crónica; MO: médula ósea; NMP: neoplasias mieloproliferativas; PV: policitemia vera; SMD: síndrome mielodisplásico; TE: trombocitopenia esencial.

sión portal con ascitis o derrame pleural por metaplasia mieloide.

En el hemograma destaca la existencia de anemia, con dacriocitos (hematíes en lágrima) y elementos inmaduros de las series mieloide y eritroide (*reacción leucoeritroblástica*). Los niveles séricos de LDH y ácido úrico están elevados. La histología de la MO es hipocelular, a veces normo o hiper celular, con aumento de megacariocitos displásicos y un grado variable de fibrosis reticulínica o colágena, osteosclerosis y neoangiogénesis (figs. 2C y D). Un 60% de los pacientes presentan la mutación JAK2/V617F y un 5% la MPL/515L/K.

## Diagnóstico. Diagnóstico diferencial. Pronóstico

Los criterios diagnósticos de la MFP según la OMS se exponen en la tabla 6. También se indican los criterios diagnósticos de las mielofibrosis post-PV/TE preconizados por el grupo internacional de NMP IWG-MRT<sup>17</sup>. El diagnóstico diferencial hay que hacerlo con patologías acompañadas de fibrosis medular: otras hemopatías malignas, cáncer metastásico, procesos autoinmunes, hipoparatiroidismo, déficit de vitamina D, sida, leishmaniasis, etc.

La MFP tiene un curso crónico a menudo insidioso y tiene peor pronóstico que las otras NMP. Los sistemas de estratificación de riesgo son muy importantes a la hora de tomar decisiones terapéuticas, ya que nos permite discriminar categorías de pacientes con supervivencias muy variables

**TABLA 7**  
**IPSS/DIPSS /DIPSS-plus y supervivencia en la mielofibrosis primaria**

**Factores pronósticos adversos**

Edad &gt; 60 años

Síntomas constitucionales

Hemoglobina &lt; 10 g/dl

Leucocitos >  $25 \times 10^9/l$ 

Blastos en sangre periférica &gt; 1%

Grupos de riesgo	Supervivencia (años)
0: bajo	11,3
1: intermedio-1	7,9
2: intermedio-2	4,0
$\geq 3$ : alto	2,3

**DIPSS-plus**

IPSS + necesidad de trasfusión el primer año, cariotipo desfavorable (salvo: +9, 13q o 20q aislados) y trombopenia <  $100 \times 10^9/l$ . Estos 2 últimos predicen la transformación a leucemia aguda

DIPSS: *International Prognostic Scoring System* dinámico; IPSS: *International Prognostic Scoring System*.

que oscilan entre décadas y menos de 2 años. En la tabla 7 se muestra el *International Prognostic Scoring System* (IPSS) basado en 5 sencillos datos al diagnóstico<sup>18</sup>. Recientemente se ha actualizado (DIPSS-plus) con 3 factores de riesgo independientes adicionales: necesidad transfusional, recuento plaquetario menos de  $100 \times 10^9/l$  y cariotipo desfavorable<sup>19</sup>. Las causas de muerte en la MFP suelen ser: evolución a leucemia aguda, infecciones, sangrado, trombosis, fallo cardíaco por hemosiderosis e hipertensión portal.

## Tratamiento

Es paliativo y se basa en la adopción de medidas de soporte, excepto para los pacientes jóvenes de riesgo alto o intermedio-2 con donante apropiado a los que se debe ofrecer el aloTPH o fármacos experimentales. Las medidas paliativas aceptadas se resumen en la tabla 8. La anemia responde de forma variable (30-40%) a EPO (es efectiva sólo si los niveles séricos de EPO < 125 U/l), corticoides, andrógenos o agentes inmunomoduladores como talidomida o lenalidomida (si hay del5q-). Los casos con esplenomegalia, síntomas constitucionales, leucocitosis y/o trombocitosis se tratan con hidroxiurea. La esplenectomía es útil en los casos con esplenomegalia refractaria a hidroxiurea o hipertensión portal sintomática. El aloTPH, aunque curativo, sigue siendo experimental, ya que presenta una alta mortalidad relacionada con el procedimiento (MRT 27-48%) y una supervivencia del 50%, y se reserva para pacientes de alto riesgo, jóvenes y con donante HLA compatible. Los acondicionamientos de intensidad reducida mejoran la MRT (10%) y la supervivencia global (80%), y sería razonable usarlo en pacientes mayores de 50 años. Los fármacos experimentales más prometedores para esta patología son la pomalidomida, un agente inmunomodulador que mejora la anemia y la trombocitopenia pero no la esplenomegalia<sup>20</sup>, y ruxolitinib, un inhibidor de *JAK1-2* recientemente aprobado para MFP y MF post-PV/TE que mejora de forma mantenida la esplenomegalia, los síntomas debilitantes y la calidad de vida<sup>21,22</sup>.

**TABLA 8**  
**Tratamiento de situaciones especiales en la mielofibrosis primaria**

**Anemia (Hb < 10 g)**

Agentes estimulantes de eritropoyesis: sin niveles de EPO &gt;125 U/l

Corticoides: prednisona 0,5-1 mg/kg/día

Andrógenos: danazol 600 mg/día, enantato de testosterona 400-600 mg/semana o fluoxymesterona 10 mg/12 horas (aproximadamente 30-40% Rx)

Talidomida 50 mg/d  $\pm$  PRD 15-30 mg/día

Lenalidomida, si del 5q- (aproximadamente 20% Rx)

¿Quelación? No hay datos concluyentes

**Esplenomegalia**

Hidroxiurea, eficaz en aproximadamente el 40%

Si hay resistencia a hidroxiurea:

Cladribina 5 mg/m<sup>2</sup>/día  $\times$  5 días/mes, 4-6 ciclos

Melfalan 2,5 mg/3 veces por semana

Busulfán 2-6 mg/día, vigilancia frecuente

INF- $\alpha$  mal tolerado y eficacia limitada

Radioterapia 0,1-0,5 Gy en 5-10 sesiones (beneficio limitado a 3-6 meses, mortalidad del 10% citopenia)

Esplenectomía, si refractario a drogas

**Leuco- y/o trombocitosis**

Hidroxiurea

**Síntomas constitucionales**

A veces responden a los tratamientos para la esplenomegalia

**Hematopoyesis extramedular**

Radioterapia: 0,1-1 Gy en 5-10 sesiones

**Esplenectomía**

Hipertensión portal sintomática

Esplenomegalia marcada refractaria con dolor, caquexia y anemia transfusión dependiente

Precisa de buen estado general y ausencia de trombocitosis. Citorreducción previa y anticoagulantes si plaquetas >  $400 \times 10^9/l$  (mortalidad perioperatoria del 5-10% y complicaciones post del 50%)

EPO: eritropoyetina; Hb: hemoglobina; Rx: respuestas.

## Leucemia neutrofílica crónica

La LNC es una NMP Ph- variante caracterizada por la proliferación de la línea mieloide neutrófila en MO y leucocitosis neutrofílica en SP. Es una enfermedad de etiología desconocida y extremadamente rara, que se asocia hasta en un 20% de los casos a otras neoplasias como el mieloma múltiple. Los criterios diagnósticos de la OMS 2008<sup>2</sup> incluyen: leucocitosis en SP igual o superior a  $25 \times 10^9/l$  con más de un 80% de neutrófilos maduros y menos de un 1% de blastos, MO hiper celular a expensas de serie granulocítica neutrófila y menos de 5% de blastos, hepatoesplenomegalia, y deben excluirse las reacciones leucemoides, otras NMP o síndromes mielodisplásicos, y los casos de LMC *BCR/ABL+* p230 con neutrofilia marcada<sup>23</sup>.

Los hallazgos clínicos más relevantes son hepatomegalia en el 75% de los casos, hemorragias en el 25-30%, gota y prurito. La citogenética es normal. La supervivencia global es variable, entre 6 meses y 20 años. No hay una pauta clara de tratamiento, aunque se acepta que la hidroxiurea puede controlar la LNC temporalmente. El INF- $\alpha$  puede producir alguna remisión completa prolongada y el aloTPH está indicado en pacientes jóvenes.



## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

● Importante    ●● Muy importante

✓ Metaanálisis    ✓ Artículo de revisión  
 ✓ Ensayo clínico controlado    ✓ Guía de práctica clínica  
 ✓ Epidemiología

1. ●● Moraleda JM, Hernández F. Síndromes mieloproliferativos crónicos. Leucemia mieloide crónica. En: Moraleda JM, editor. *Pregrado de hematología*. 3ª ed. Madrid: Luzán S, S.A.; 2011. p. 237-56.
2. ●● Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasm: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia*. 2008;22(1):14-22.
3. ●● Levine RL, Pardanani A, Tefferi A, Gilliland DG. Role of JAK2 in the pathogenesis and therapy of myeloproliferative disorders. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:673-83.
4. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.
5. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gómez GA, Robertson JE, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984;63:789-99.
6. ●● Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006;355:2408-17.
7. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, Goldman JM, Hochhaus A, Hughes TP, et al. International Randomized Study of Interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with Imatinib. *Blood*. 2009;114(22):Abstract 1126.
8. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus Imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2251-9.
9. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undruga MS, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2012;119(5):1123-9.
10. ● Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2009;27(35):6041-51.
11. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2224-32.
12. Dahabreh IJ, Zoi K, Giannouli S, Zoi C, Loukopoulou D, Voulgarelis M. Is JAK2 V617F mutation more than a diagnostic index? A meta-analysis of clinical outcomes in essential thrombocythemia. *Leuk Res*. 2009;33(1):67-73.
13. Björkholm M, Derolf AR, Hultcrantz M, Kristinsson SY, Ekstrand C, Goldin LR, et al. Treatment-related risk factors for transformation to acute myeloid leukemia and Myelodysplastic syndromes in myeloproliferative neoplasms. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2410-5.
14. ●● Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Grieshammer M, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):761-70.
15. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2004;350(2):114-24.
16. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, Vestri O, Galli M, Rodeghiero F, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med*. 1995;332:1132-6.
17. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2005;353:33-45.
18. Barosi G, Mesa RA, Thiele J, Cervantes F, Campbell PJ, Verstovsek S, et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia*. 2008;22(2):437-8.
19. ● Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. A New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009;113(13):2895-901.
20. Begna KH, Pardanani A, Mesa R, Litzow MR, Hogan WJ, Hanson CA, Tefferi A. Long-term outcome of pomalidomide therapy in myelofibrosis. *Am J Hematol*. 2012;87(1):66-8.
21. Harrison C, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(9):787-98.
22. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(9):799-807.
23. Vardiman J, Hyjek E. World health organization classification, evaluation, and genetics of the myeloproliferative neoplasm variants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:250-6.