



**Universidad**  
Zaragoza

## **Trabajo Fin de Grado**

# **MIELOFIBROSIS PRIMARIA/NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS: REVISIÓN ACTUALIZADA**

## **PRIMARY MYELOFIBROSIS/ CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS**

Autora

Escobar Grassel Margarita

Director

Soria Navarro Joaquín

Facultad de Medicina Zaragoza  
Año:2018/2019

## ÍNDICE:

1. Abreviaturas .....	2
2. Glosario de genes.....	3
3. Resumen .....	4
4. Abstract .....	5
5. Material y métodos.....	6
6. Caso clínico.....	7
7. Introducción.....	8-27
• Neoplasias mieloproliferativas crónicas.....	8
• Mielofibrosis primaria.....	9
• Epidemiología.....	9
• Patogenia.....	10
• Clínica.....	12
• Diagnóstico y criterios diagnósticos .....	13
• Principales cambios histopatológicos.....	16
• Diagnóstico diferencial histopatológico.....	18
• Factores pronósticos y estadificación pronóstica .....	19-27
• Tratamiento.....	20
8. Conclusiones.....	27
9. Referencias bibliográficas.....	30-32

## ABREVIATURAS:

ARN: ácido ribonucleico

Alo-SCT: trasplante alogénico de células madre

AURKA: aurora quinasa

BMP-2: bone morphogenetic protein 2

DMV: densidad microvascular

EPO: eritropoyetina

GC: glucocorticoides

HBsAg: antígeno de superficie de la hepatitis B

HDAC: histonas deacetilasas

Hh: hedgehog

HLA: antígenos leucocitarios humanos

HNF: heparina no fraccionada

IL-6: interleucina- 6

IRN: índice internacional normalizado

IV: intravenoso

LDH: lactato deshidrogenasa

LMC: leucemia mieloide crónica

LNC: leucemia neutrofilica crónica

MF: mielofibrosis

MFP: mielofibrosis primaria

MO: médula ósea

MK: megacariocito

NMP: neoplasias Mieloproliferativas

OPG: osteoprotegerina

OMS: organización mundial de la salud

SMD: síndromes mielodisplásicos

Peg-IFN- $\alpha$  2a / 2b: interferón pegilado alfa

PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas

Ph: philadelphia

PV: policitemia vera

RANTES: regulated on action, normal T cell expressed and secreted

STAT: signal transducer and activator of transcription

TBC: tuberculosis

TE: trombocitosis esencial

TGF- beta: transforming growth factor beta

TPO: trombopoyetina  
VHB: virus de la hepatitis B  
VHZ: virus herpes zoster  
VO: vía oral  
WHO: world health organization

## GLOSARIO DE GENES:

ABL1: Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1  
ASXL1: additional sex combs like 1  
BCR: break cluster region  
CARL: calreticulina  
DNMT3: DNA methyltransferase 3A  
EZH2: enhancer of zeste homolog 2  
IDH1/2: isocitrate deshydrogenase 1 and 2  
JAK2: janus kinase 2  
MAPK/ERK: mitogen activated protein kinas/ extracellular-signal-regulated kinase pathway  
MPL: myeloproliferative leukemia  
PI3/AKT: phosphatidylinositol 3-kinase- also known as protein kinase B  
SF3B1: splicing factor B3 subunit 1  
SRSF2: Recurrent mutations in the splicing factor  
TET2: ten- eleven- translocation  
TERT: telomerase reverse transcriptase

## RESUMEN

Las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPc) corresponden a un conjunto de enfermedades que se originan a partir de un proceso de clonación anómalo de los precursores mieloides, esto ocurre debido a diferentes mutaciones genéticas cuyo estudio constituye actualmente, la principal línea de investigación en este tema. El problema original reside en que las células germinales pluripotenciales mutadas, conservan sus capacidades madurativas y de diferenciación lo cual lleva a una proliferación excesiva de las diferentes series hematopoyéticas. A consecuencia de esto, se produce una citosis en sangre, metaplasia mieloide en hígado y bazo y, finalmente, fibrosis de la médula ósea.

Dentro del grupo de las NMPc, se incluyen 6 entidades diferentes según la clasificación de la OMS de 2016. A lo largo de esta revisión hablaremos principalmente de la mielofibrosis primaria (MFP) que corresponde a una entidad infrecuente con diferentes aspectos clínicos, etiopatogénicos y moleculares similares al resto de entidades pertenecientes a este conjunto de neoplasias.

El principal objetivo de este trabajo es señalar la importancia de realizar una valoración diagnóstica multidisciplinar, destacando el importante papel que desempeña la anatomía patológica en la diferenciación de las distintas entidades que se incluyen dentro de este grupo, así como actualizar la información respecto a los diferentes tratamientos de base molecular que han ido surgiendo a lo largo de esta última década y que se son actualmente objetivo de numerosos estudios. Este tipo de tratamientos resultan prometedores y han demostrado eficacia principalmente a la hora de proporcionar una mejoría clínica pero también, en su objetivo por lograr una remisión o, de no ser posible, lograr una disminución en el ritmo de progresión de la enfermedad hacia fases más avanzadas.

**Palabras clave:** Mielofibrosis primaria, fibrosis, megacariocitos, JAK2, MPL, CARL, biopsia, mutación, JAK/STAT, ruxolitinib.

## ABSTRACT

Myeloproliferative neoplasms correspond to a set of diseases that occur from an abnormal cloning process of myeloid precursors, this is due to different genetic mutations (whose study corresponds to the main line of research currently) that are currently under study. The main problem is that mutated pluripotent germinal cells preserve their maturational and differentiation capacities, which leads to an excessive proliferation of the different hematopoietic series. As a result of this, there is a cytosis in the blood, myeloid metaplasia in the liver and spleen and, finally, fibrosis of the bone marrow.

This group includes 6 different entities according to the 2016 WHO classification. Throughout this review, we will mainly talk about primary myelofibrosis (PMF) that corresponds to an infrequent disease with clinical, etiopathogenic and molecular aspects like the rest of entities belonging to this set of neoplasms.

The main objective of this work is to point out the importance of performing a multidisciplinary diagnostic evaluation, highlighting the important role played by pathological anatomy in the differentiation of the diverse entities that are included within this group as well as updating the information regarding the different treatments of molecular basis that have been emerging over the last decade and that are currently under study. These types of treatments are promising and have shown efficacy mainly in providing clinical improvement but also, in their aim to achieve a remission or, if not possible, to achieve a decrease in the rate of progression of the disease towards more advanced phases.

**Key words:** primary myelofibrosis, fibrosis, megakaryocyte, JAK2, MPL, CARL, biopsy mutation JAK/STAT, ruxolitinib.

## MATERIAL Y MÉTODOS

La principal motivación que nos ha llevado a realizar esta revisión bibliográfica es conocer en mayor profundidad las diferentes entidades que conforman el grupo de enfermedades que conocemos por el nombre de neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPc) con especial mención de la mielofibrosis primaria. Hablaremos de cómo influyen este grupo de entidades sobre nuestra población, cuáles son las principales alteraciones genéticas que conducen a estos trastornos, así como su pronóstico y las principales posibilidades terapéuticas que hoy en día se encuentran disponibles.

Para recoger la información nos hemos basado en diferentes bases de datos como: Pubmed y Medline introduciendo en éstas términos como: “primary myelofibrosis”, “primary myelofibrosis AND targeted treatment”, “ruxolitinib” para realizar la búsqueda bibliográfica. También se han consultado diferentes artículos científicos de publicación reciente y libros de anatomía patológica y hematología.

La búsqueda bibliográfica se ha delimitado a los últimos diez años.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 52 años que consulta por anemia y trombocitopenia detectadas en un examen de rutina. Clínicamente asintomática. Tras realizar estudio de médula ósea se diagnostica de mielofibrosis con metaplasma mieloide. 6 años después acude por dolor abdominal detectándose en la exploración física esplenomegalia de 6 traveses de dedo por lo que se decide iniciar tratamiento con Danazol (400 mg/24 h) y corticoides (10 mg/ 24 horas). La evolución de la visceromegalia no resulta favorable por lo que finalmente se decide realizar esplenectomía en el 2008 (bazo gigante) con vacunación previa frente a neumococo.

Durante el transcurso de la enfermedad, la paciente presentó diferentes episodios de trombosis con localización: portal y mesentérica (2008), de vena yugular interna izquierda (2009), carotídea y subclavia derecha (2010). Pérdida de visión bilateral en 2010 de etiología incierta (proceso infiltrativo v.s. vascular) resuelta con tratamiento corticoideo y anticoagulación. El resto de los procesos fueron manejados con tratamiento anticoagulante (HNF)

En 2009 se detectan varices esofágicas de pequeño tamaño secundarias a hipertensión portal leve diagnosticadas mediante gastroscopia, éstas se manifestaron posteriormente, en 2012 con cuadros de hemorragias digestivas agudas que precisaron de transfusiones sanguíneas semanales.

Otros diagnósticos: diabetes mellitus insulino dependiente e hiperlipemia

En 2013, tras 14 años desde el diagnóstico, fallece finalmente a causa de su proceso tumoral.

## INTRODUCCIÓN:

### ▪ **NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS (NMPc)**

Las Neoplasias Mieloproliferativas crónicas (NMPc) son un conjunto de enfermedades caracterizadas por la clonación de precursores mieloides en las que tiene lugar una mutación de la célula germinal pluripotencial que lleva a una proliferación excesiva de las diferentes series hematopoyéticas que conservan su capacidad madurativa y de diferenciación, tanto en sangre periférica como a nivel de la médula ósea. Como consecuencia de esto se produce una citosis en sangre, metaplasia mieloide hepatoesplénica y fibrosis de médula ósea (fases avanzadas). (1)

Es posible la transformación a formas leucémicas en un porcentaje variable entre el 3 y el 20%. (2) (3)

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2016 diferencia 6 tipos:

1. Leucemia mieloide crónica (LMC) BCR-ABL1
2. Leucemia neutrofilica crónica (LNC)
3. Policitemia Vera (PV)
4. Tromocitemia Esencial (TE)
5. Mielofibrosis primaria (MFP)
  - MFP en estado prefibrótico o precoz
  - MFP en fase fibrótica
6. NMP inclasificables

La PV, TE y MFP, son las entidades que se incluyen en el grupo de NMP Filadelfia negativas (Fi (-)), éstas se caracterizan porque no presentan el cromosoma Filadelfia ni el gen de fusión BCR-ABL. Sin embargo, existen otras anomalías genéticas diferentes que se asocian a ellas. Las más frecuentes son la mutación V617F del gen JAK2 (>90% en PV y en torno al 50% en TE y MFP) descubierta en 2005. La siguiente mutación en frecuencia es la del gen calreticulina (CALR), descubierta en 2013, que es detectada en la mayoría de los casos de TE y MFP- JAK2 negativos. (1)(4)(5)

A lo largo de esta revisión hablaremos principalmente de la MFP y de las diferencias más relevantes con respecto al resto de NMP Fi (-).

## ▪ **MIELOFIBROSIS PRIMARIA (MFP)**

La mielofibrosis primaria es una de las tres formas clínicas que se incluyen dentro del grupo de las neoplasias mieloproliferativas BCR-ABL1 negativas, además de la policitemia vera (PV) y la trombocitosis esencial (TE). Todas estas entidades son el resultado de una mieloproliferación clonal de células madre hematopoyéticas y se caracterizan por la proliferación de linajes mieloides maduros: eritrocitos, linfocitos y megacariocitos, siendo la mielofibrosis primaria la única de todas ellas que se asocia con fibrosis reticulocítica y/o colagénica con diferentes grados de atipia megacariocítica.

Entre las características distintivas de la MFP se incluyen(6) (7)(8):

- Hiper celularidad hematopoyética
- Fibrosis de médula ósea
- Metaplasia megacariocítica intrasinusoidal
- Angiogénesis
- Osteoesclerosis
- Eritropoyesis inefectiva
- Hematopoyesis extramedular que lleva a diferentes visceromegalias
- 20% experimentan una transformación leucémica

## ▪ **EPIDEMIOLOGÍA**

La incidencia de MFP se estima entre 0.4 y 1.4 casos nuevos al año por 100.000 habitantes. Ocurre con mayor frecuencia entre los 60 y 70 años, aunque se han dado casos esporádicos en edades infantiles y se han detectado hasta un 15% de casos diagnosticados en pacientes menores de 50 años. Se trata de la entidad menos frecuente dentro del grupo de las NMPC pero sin embargo, es la que menor supervivencia presenta (6 años), en comparación con PV (14 años) y TE (20 años).(5)

En la actualidad, la etiología de dicha entidad continúa siendo desconocida. La exposición previa a radiaciones ionizantes o a tóxicos industriales (benceno o tolueno) está descrita en algunos casos, así como una probable predisposición genética observada en pacientes con antecedentes familiares de mielofibrosis primaria.(9)

## ▪ PATOGENIA

Las neoplasias mieloproliferativas se atribuyen frecuentemente a una **disregulación de la vía de señalización de JAK2-STAT5**. La mutación más prevalente es la de **JAK2V617F** detectándose ésta en un 95% de casos a PV, en un 60% a MFP y en un 50% a TE. (10) Esta mutación se localiza en el exón 14 del JAK2 e induce la activación constitutiva del JAK2 y de las vías de señalización intracelular que activan en cascada otras moléculas pertenecientes a las familias STAT, MAPK/ERK y PI3K/AKT. Este marcador molecular se incluye actualmente entre los criterios diagnósticos para PV, TE y MFP. Además de su importancia a nivel diagnóstico, esta mutación tiene también implicaciones pronósticas.(4)(11)

Existen otras mutaciones de la vía JAK/STAT, por ejemplo, la mutación del receptor de Trombopoyetina MPL localizada en el exón 10, que está presente en 1-4% y 5-11% de pacientes con TE y MFP negativos para la mutación JAK2V617F, respectivamente.

La identificación de mutaciones en el gen CALR a finales del año 2013 significó otro gran salto en el esclarecimiento de la biología molecular de las NMP. La calreticulina es una proteína multifuncional involucrada en el control de calidad de las proteínas del retículo endoplásmico, la cual se encarga de asegurar el correcto plegamiento de glicoproteínas, y en la homeostasis del calcio, entre otras acciones. La mutación en este gen se detecta en un 15-25% de pacientes con TE y 20-35% de aquellos con MFP, no coexistiendo, en general, con mutaciones JAK2 ni MPL. (11) (12) (13)

Se ha demostrado que las mutaciones en CALR, al igual que las mutaciones en JAK2 y MPL, también inducen activación de la vía JAK/STAT. Este hallazgo pone de manifiesto que la activación de la vía JAK/STAT constituye un evento común en la patogenia molecular de las NMP, aún en pacientes que no presentan mutaciones en JAK2.

Las mutaciones en los genes anteriormente descritos: JAK2, MPL y CALR, constituyen alteraciones genéticas denominadas “**drivers**”,(14)(10)(15) es decir que están directamente relacionadas con el fenotipo mieloproliferativo. Éstas son relativamente específicas de los NMP Phi-negativas, encontrándose con muy baja frecuencia en otras neoplasias mieloides. A diferencia de éstas, existe otro grupo de mutaciones que, si bien no son responsables del fenotipo mieloproliferativo en sí, se encuentran involucradas en el proceso de transformación neoplásica y frecuentemente se asocian con la progresión de la enfermedad. Este grupo de mutaciones incluyen **genes que intervienen en la regulación epigenética y otros relacionados a la maquinaria de splicing del ARN**. (16) En general, éstas son más frecuentes en MF y en la fase de transformación leucémica que en PV y TE, excepto las mutaciones en TET2 que se observan en los tres fenotipos mieloproliferativos. Estas mutaciones no son específicas de las NMP Phi negativas sino que se encuentran con igual o mayor frecuencia en síndromes mielodisplásicos y leucemias mieloides agudas.(2)(4)(14)

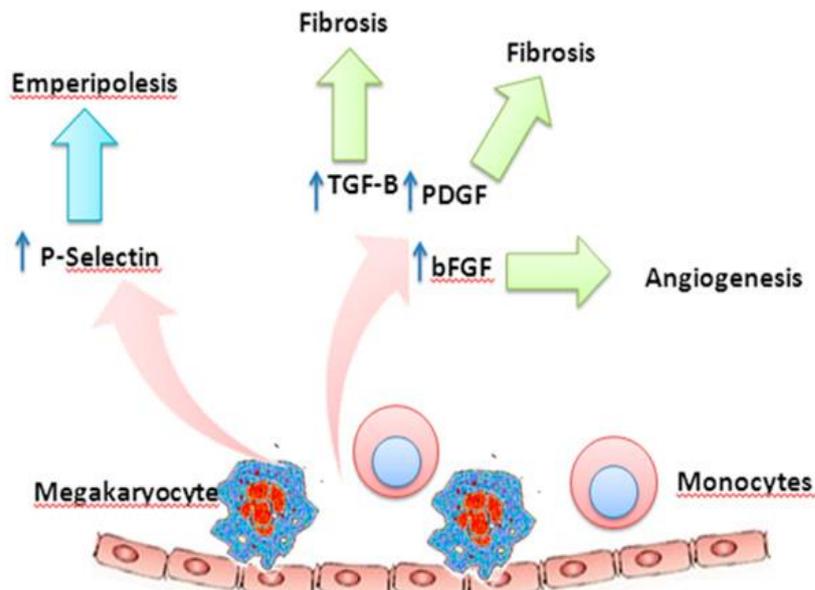
Las mutaciones epigenéticas comprenden alteraciones en TET2, ASXL1, EZH2, IDH1/2 y DNMT3, mientras que las relacionadas al splicing incluyen SRSF2 y SF3B1. Estas mutaciones frecuentemente coexisten con las mutaciones driver. El orden de adquisición de las mutaciones (drivers vs. epigenéticas) es variable. La mayoría de estas (ASXL1, EZH2, IDH1/2, SRSF2) se asocian a un peor pronóstico, incluyendo una supervivencia más corta y un mayor riesgo de evolución leucémica, definiendo un grupo de alto riesgo molecular, que representa alrededor de un tercio de los pacientes con MF y que presenta impacto pronóstico adverso.(8) Con menor frecuencia, existen otras mutaciones que afectan moléculas inhibitorias de la vía JAK/STAT, como el CBL o LNK que, como el caso de las anteriores, llevan a la activación de esta vía de señalización.(3)(4)(17)

Independientemente del estado de mutación de un paciente, el **linaje megacariocítico (MK)** juega un papel crítico en la patogénesis de la MFP. Las células megacariocíticas producen diferentes sustancias profibróticas, angiogénicas, y proinflamatorias. El **PDGF** (factor de crecimiento derivado de las plaquetas) fue uno de los primeros factores de crecimiento que se identificó como responsable de la fibrosis de la médula ósea debido a que éste permite la replicación y la supervivencia de los miofibroblastos, aunque en la actualidad, la **trombopoyetina (TPO) y osteoprotegerina (OPG)** son los principales protagonistas en la fibrosis medular. Además, el **TGF-beta**, quizás el regulador más crítico de fibrosis de la médula ósea se almacena en gránulos alfa de los megacariocitos. La displasia de los megacariocitos en MFP puede provocar un almacenamiento defectuoso de gránulos de esta citoquina fibrótica y conducir a su liberación, quizás explicando por qué las características exceso de deposición de matriz extracelular, osteoesclerosis y angiogénesis. (18)

Todos estos productos llevan a una modificación en el **microambiente** de la médula ósea y aparte de ser liberados por los megacariocitos displásicos, se ha podido comprobar también, que las células estromales mesenquimales, las células endoteliales, los monolitos y los linfocitos T, también son capaces de producirlos.(3)

En concreto, en un estudio se demostró la sobreproducción de citoquinas fibrogénicas e inflamatorias que incluyen: IL-6, PDGF, RANTES, BMP-2 y TGFB-1 por parte de células estromales mesenquimales de la médula ósea en pacientes con mielofibrosis primaria.

El mismo estudio demostró que el potencial osteogénico de las células estromales de la médula ósea persiste en ausencia de la estimulación de las células hematopoyéticas, lo que implica que las células hematopoyéticas clonales actúan sobre el estroma en los pacientes con MFP de modo que su activación se produce, eventualmente, de manera autónoma. Las células madre de la leucemia reclutan y alteran las células estromales normales para que funcionen de manera anormal, creando así un nicho leucémico que favorece el funcionamiento patológico de las células madre leucémicas.(14)



## ▪ CLÍNICA

En los estadios iniciales, muchos pacientes se encuentran **asintomáticos** y generalmente son diagnosticados por el hallazgo de anomalías en la analítica sanguínea: trombocitosis y/o anemia.(11)(18)

Conforme va evolucionando la enfermedad, la inflamación crónica y el fallo medular, dan lugar a diferentes síntomas. Por un lado, se produce una hematopoyesis extramedular que, aunque puede localizarse en cualquier órgano, lo hará principalmente en el bazo produciendo una marcada **esplenomegalia**. y, por otro lado, el paciente presentará una serie de **síntomas digestivos** como la saciedad precoz y también, **síntomas constitucionales** inespecíficos como pueden ser la pérdida de peso, la sudoración nocturna o la febrícula. (19)(2)(18)

Estudios recientes han clasificado a la esplenomegalia como un marcador de progreso de la enfermedad.

Las alteraciones en los resultados de laboratorio también se asocian a la progresión de la enfermedad: **anemia (60% con valores de hemoglobina inferiores a 10 gr/ dl), leucocitosis o leucopenia, trombocitosis o trombopenia, aumento de: lactado deshidrogenasa (LDH), citoquinas inflamatorias y angiogénicas como el factor de crecimiento transformador- beta (TGF- beta), factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), interleuquinas 1,2 y 6.** El incremento de todos estos componentes se expresa clínicamente con la aparición de **hipertensión portal e hipertensión pulmonar**. También pueden aparecer **fenómenos tromboembólicos** como: trombosis arterial, trombosis venosa, trastornos de la microcirculación o hemorragias.(19)

## ▪ Dagnóstico y Criterios Diagnósticos

Como hemos comentado anteriormente, al inicio de la enfermedad la clínica es muy inespecífica y variable. En torno al 25% de pacientes están asintomáticos en el momento diagnóstico y éste es sospechado por la sintomatología que produce la esplenomegalia o a raíz de una analítica de sangre de rutina.(20)

Para dirigir adecuadamente el proceso diagnóstico deberemos realizar una **historia clínica** detallada en la que deberemos informarnos sobre antecedentes personales de fenómenos tromboembólicos, alteraciones de la microcirculación o algún episodio de sagrado inexplicable. En cuanto a la **exploración física**, debe centrarse en la exploración de las dimensiones del bazo y el hígado y en la identificación de signos de anemia.(19)

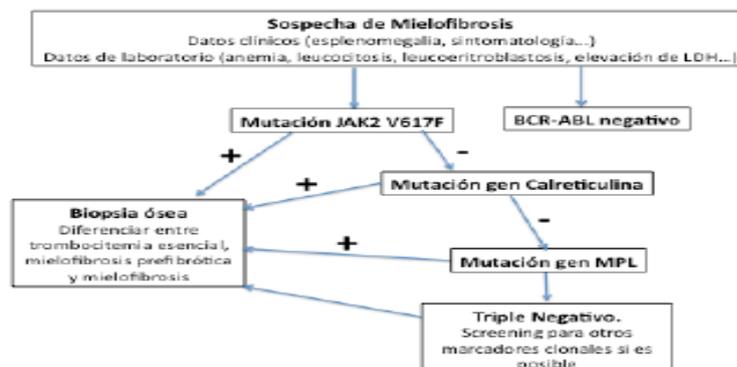
En la **analítica** encontraremos elevados los parámetros relacionado con el recambio celular. Como parte de las pruebas de laboratorio, se debe obtener un hemograma completo, que incluye:

- recuento diferencial de leucocitos
- reticulocitos
- LDH
- Ferritina
- enzimas hepáticas
- índice internacional normalizado (INR)
- bilirrubina

El **frotis de sangre periférica** también puede resultar de ayuda en la orientación diagnóstica. En el encontraremos típicamente dacriocitos (hematíes en forma de lágrima) y una reacción leucoeritroblástica que corresponde con la presencia de células inmaduras de la serie mieloide por ocupación medular, en este caso del tejido fibrótico.(21)

Posteriormente, estaría recomendada la realización de **pruebas genéticas moleculares** (de una muestra de sangre), así como una **biopsia de médula ósea**.(20)

Para el diagnóstico genético podemos basarnos en el siguiente algoritmo básico (9)



La biopsia de médula ósea sigue siendo la piedra angular del diagnóstico. Esta se utiliza para evaluar la **celularidad global** y la topografía, la proporción y la maduración de la celularidad hematopoyética. A diferencia del aspirado, permite a su vez, la valoración del **estroma medular**, por lo que esta prueba es necesaria en todos los casos de sospecha de fibrosis.(22) La muestra de biopsia debe contener entre 7 y 10 áreas intertrabeculares. Es preferible tener en cuenta este criterio en lugar de la longitud del cilindro (al menos 1,5 cm según la OMS), pues la localización subcortical de algunas biopsias o una toma de muestra tangencial a la superficie del hueso pueden limitar la representatividad a pesar de tener una longitud de 1,5 cm.(20)

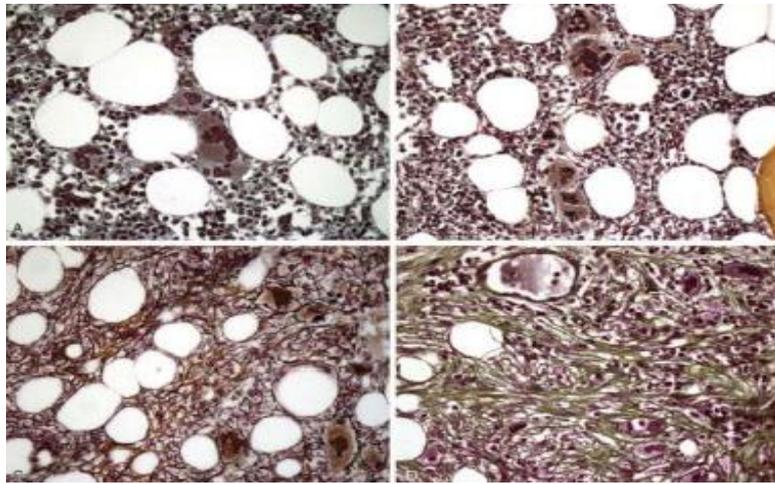
En cuanto a la valoración de la **celularidad hematopoyética global** en relación con la edad del paciente resulta interesante destacar que la proporción de células hematopoyéticas decae a lo largo de la vida del individuo, de modo que las proporciones entre tejido adiposo y celularidad hematopoyética varían a lo largo del tiempo (tabla 4). En los procesos mieloproliferativos crónicos las variaciones en la celularidad global son útiles como marcador diagnóstico. Así, por ejemplo, mientras que las biopsias de médulas óseas con MFP en fase inicial muestran una hiper celularidad global, especialmente a expensas de la serie granulocítica y de la megacariocítica, los casos de TE muestran normocelularidad global o incluso leve hipocelularidad.(20)

Edad (años)	% de área hematopoyética
20-30	60-70
40-60	40-50
≥ 70	30-40

Rangos de variación normal de la celularidad hematopoyética en función del grupo etario.  
De Thiele et al.<sup>2</sup>, Hartsock et al.<sup>17</sup>, Fong et al.<sup>18</sup> y Hartsock et al.<sup>17</sup>.

La tinción de reticulina constituye la base para la cuantificación de la **fibrosis**. Es importante realizar esta tinción en todas las biopsias de médula ósea y controlar la calidad de la misma evaluando las áreas perivasculares. La gradación del depósito de reticulina se realizará según la escala EUMNET/WHO (4 grados, de 0 a 3), valorando las áreas con celularidad hematopoyética (tabla 3).(1)(19) (20) (18)

Grado EUMNET/OMS	Descripción
MF0	Reticulina lineal dispersa, sin intersecciones
MF1	Depósito fino de reticulina con varias o frecuentes intersecciones
MF2	Depósito denso y difuso con extensas intersecciones y focos ocasionales de colágeno
MF3	Depósito denso y difuso con abundantes intersecciones y presencia de haces de colágeno



A:M0, B:M1, C:M2, D:M3(23)

Es esencial especificar la presencia o ausencia de osteoesclerosis y recomendable concretar la cantidad y la morfología de las trabéculas óseas, así como otros **datos indirectos de fibrosis** como la dilatación sinusoidal y la proliferación vascular objetivada con anti- CD34+..(11) (3)

En relación con el **depósito de colágeno** (visualizado mediante la técnica de tricrómico de Masson), se considera recomendable incluirlo en el estudio diagnóstico, aunque no es imprescindible para graduar la fibrosis según la escala EUMNET/WHO.

Es esencial que en el informe histopatológico se incluya una propuesta de diagnóstico (diagnóstico histopatológico) basada en la integración de los hallazgos clínicos y de laboratorio y los hallazgos histopatológicos.(20)

El diagnóstico de las NMP, según los criterios revisados de la OMS para 2008 y 2016, se basa en un enfoque integrado que incluye **parámetros hematológicos, morfológicos, citogenéticos y genéticos moleculares.**

El diagnóstico de MFP manifiesta requiere que se cumplan los **tres criterios principales y al menos uno** (de cada cinco) criterios **menores** (Tabla 2). (1)

Tabla 2 (6) (11)

CRITERIOS MAYORES
1. presencia de proliferación megacariocítica con atipia, acompañada de fibrosis reticulínica o colágena de grado 2 ó 3
2. No reunir criterios de OMS de TE, PV, LMC BCR-ABL1, SMD u otras neoplasias mieloides.
3. Presencia de mutación JAK2, CARL o MPL o, en ausencia de estas mutaciones, presencia de otro marcador clonal o ausencia de mielofibrosis reactiva

CRITERIOS MENORES
1. Anemia no atribuida a otra comorbilidad
2. Leucocitosis mayor o igual a $11 \times 10^9/L$
3. Esplenomegalia palpable
4. Aumento de LDH por encima del rango de normalidad
5. leucoeritroblastosis

La revisión propuesta en 2015 distingue claramente la fase post-fibrótica de la MFP de la MFP en fases tempranas / prefibrótico (Tabla 3) y proporciona una lista separada de criterios de diagnóstico para cada variante del MFP. El diagnóstico de pre-PMF requiere cumplir con los tres criterios principales, y al menos un criterio menor, confirmado en dos determinaciones consecutivas (Tabla 3). (8)(1)

Tabla 3(1) (4)

<b>Estadio prefibrótico</b>	<b>Estadio post-fibrótico</b>
<b>CRITERIOS MAYORES</b>	<b>CRITERIOS MAYORES</b>
Proliferación de megacariocitos atípicos, <b>sin fibrosis reticulínica de grado mayor que 1</b> (ajustada por edad), proliferación granulocítica y un descenso de la eritropoyesis	Proliferación de megacariocitos atípicos, asociados a <b>fibrosis reticulínica y/o colágena de grado 2 o 3</b>
Ausencia de criterios WHO para LMC BCR-ABL1, TE, PV, SMD u otras neoplasias mieloides	Ausencia de criterios WHO para LMC BCR-ABL1, TE, PV, SMD u otras neoplasias mieloides
Presencia de mutación JAK2, CARL o MPL u otros marcadores clonales	Presencia de mutación JAK2, CARL o MPL u otros marcadores clonales
<b>CRITERIOS MENORES</b>	<b>CRITERIOS MENORES</b>
Anemia no atribuida a otras comorbilidades	Anemia no atribuida a otras comorbilidades
Leucocitosis mayor o igual a $11 \times 10^9/L$	Leucocitosis mayor o igual a $11 \times 10^9/L$
Esplenomegalia palpable	Esplenomegalia palpable
LDH por encima de los valores de referencia	LDH por encima de los valores de referencia
	<b>Leucoeritroblastosis</b>

## ▪ PRINCIPALES CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS

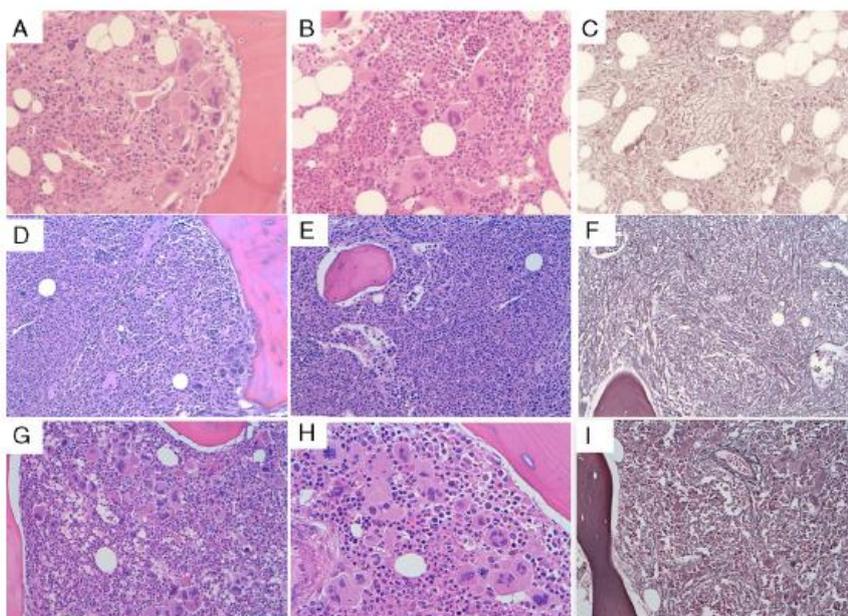
En la biopsia de mielofibrosis primaria lo más típico es que los cambios histopatológicos sigan una **secuencia temporal**(6):

1. Características al inicio:
  - Hiper celularidad a expensas principalmente de megacariocitos
  - Panmielosis
  - poca o nula grasa
1. refuerzo de fibras (presente o ausente)
2. Aumento progresivo el refuerzo de fibras que cada vez es más aparente llegando a formar imágenes de remolinos o bandas fibrosas
3. Aumento de la fibrosis (la médula va haciéndose cada vez más hipocelular). En la tinción HE o Giemsa se aprecia únicamente una amplia cicatriz fibrosa. Comienza entonces a ser visible la llamada fibrosis colágena (tinción tricrómica o Van Gieson positiva).
4. Lesiones osteoscleróticas (abigarramiento y mayor grosor de trabéculas, actividad de endosito, osteoblastos con forma cúbica y presencia de amplio ribete osteoide en secciones no del todo calcificadas, que indican aposición ósea reciente)

Tanto en las fases más precoces como en las más avanzadas puede apreciarse un **aumento de la microvascularización**, debido a la neoangiogénesis, fenómeno de importancia en la patogenia de la enfermedad y que ha sido denominada, por parte de numerosos autores, con el término de densidad de microvasculatura (DMV) y que se ha visto relacionado con la clínica, los datos de laboratorio, la histología (grado de DMV asociado al acumulo de megacariocitos) y el pronóstico.

Por último, otro hecho destacable es la relativa frecuencia de **agregados y nódulos linfoides (hiperplasia nodular linfoide)** (MFP > TE y PV) principalmente en fase celular con una posible asociación con el componente hiper o autoinmune en su patogénesis.

La presencia de **células CD34+** se relaciona con la mayor o menor tendencia a la evolución hacia leucemia aguda, concretamente, en la MFP el aumento de este tipo de células se ha observado principalmente en fases terminales. Se observó una asociación entre la cantidad de CD34+ en médula y la fibrosis, esplenomegalia, anemia y blastos en sangre(6)



**Figura 1** A-C) Microfotografías de biopsia de MO en caso representativo de mielofibrosis primaria en fase inicial o celular. Obsérvese la hiperplasticidad global acompañada de agregados densos de megacariocitos con atipia. Se observa disposición paratrabecular de los agregados, así como un foco de hematopoyesis intrasinusoidal (B). La fibrosis reticulínica es incipiente (C) (grado 1 de la EUMNET/OMS). D-F) Microfotografías de biopsia de MO en caso representativo de mielofibrosis primaria en fase avanzada. Obsérvese el aumento en el depósito de reticulina (F) (grado 3 de la EUMNET-OMS). G-I) Microfotografías de biopsia de MO en un caso representativo de mielofibrosis pospolicitemia vera. Hay expansión de las 3 series (panmielosis). Es característica la presencia de serie megacariocítica con agregados laxos en localización paratrabecular. Los núcleos son de características habituales o hiperlobulados, sin displasia significativa. En este caso se observa fibrosis reticulínica significativa (grado 2 de la EUMNET/OMS).

(12)

## ▪ **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL HISTOPATOLÓGICO**

Las diferentes entidades incluidas en el concepto de neoplasias mieloproliferativas presentan datos en común desde el punto de vista morfológico por lo que en numerosas ocasiones resulta complejo realizar el diagnóstico diferencial entre éstas, no siendo posible su diferenciación únicamente con el estudio histopatológico de la biopsia.(5) Para facilitar esta tarea, diferentes expertos hematólogos españoles, mediante el método **Delphi**, han permitido determinar la información esencial que se debe incluir en un informe anatomopatológico para facilitar así la distinción entre dichas entidades. Se han propuesto una serie de **patrones característicos** que atienden principalmente a las características de los **megacariocitos**(6)(7):

### 1. MFP:

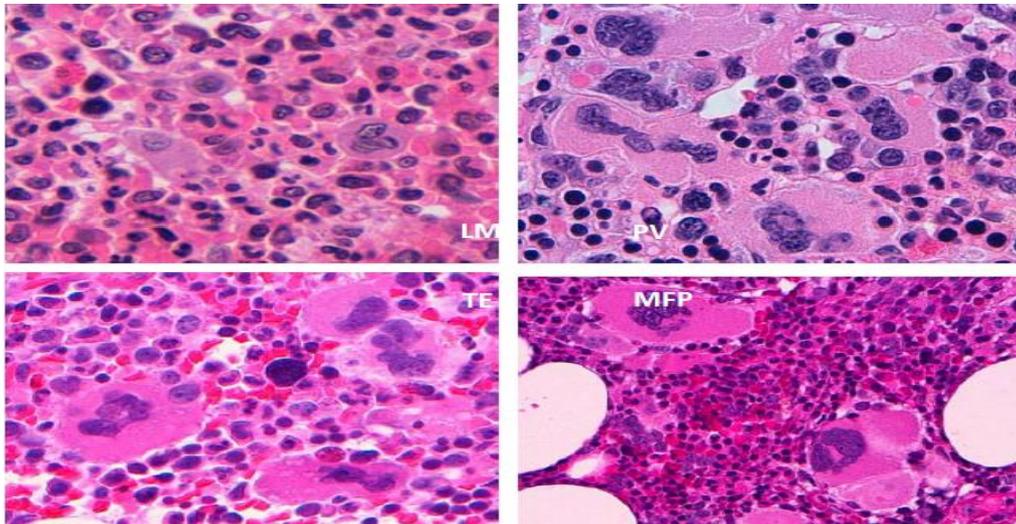
- Tamaño: mediado a gigante
- Celularidad: marcada
- Defecto de maduración nuclear: presente
- Núcleos: hipolobulados (núcleos con aspecto de “nube”) y frecuentemente desnudos, intrasinusoidales y con distopia frecuente.
- Depósitos: densos (en empedrada)
- Otros: marcada hiperplasia vascular y nódulos linfoides (más que en PV y TE)

### 2. PV:

- Tamaño: pequeño a gigante
- Celularidad: muy marcada
- Defecto de maduración nuclear: ausente
- Núcleos: normolobulado, anisocóricos o pleomorfos
- Depósitos: laxos
- Otros: ausencia de hierro medular y frecuente hiperplasia/ ectasia sinusoidal.

### 3. TE:

- Tamaño: grandes a gigantes
- Celularidad: normal
- Defectos de maduración: ausente
- Núcleos: normo o hiperlobulados (“en asta de alce”)
- Depósitos: laxos
- Otros: sin elementos intrasinusoidales ni diatópicos ni fibrosis reticulínica.



(20)

La mayor dificultad la encontramos a la hora de diferenciar la MFP de la TE en su fase fibrótica.(7)

▪ **FACTORES PRONÓSTICOS Y ESTADIFICACIÓN PRNÓSTICA**

En la mayoría de los casos, la puntuación pronostica se realiza con el Sistema internacional de puntuación pronostica (IPSS), que incluye cinco factores de riesgo clínico en el momento del diagnóstico y proporciona cuatro categorías de riesgo: bajo, intermedio-1, intermedio-2 y alto riesgo (tablas 4 y 5). (6) (10)(11)

**Table 4** Prognostic scoring systems

	IPSS		DIPSS			DIPSSplus			MIPSS			
	0	1	0	1	2	0	1	2	0	0.5	1.0	1.5
Age (years)	≤65	>65	≤65	>65	–	≤65	>65	–	<60	–	–	≥60
WBC (G/l)	≤25	>25	≤25	>25	–	≤25	>25	–	–	–	–	–
Hb (g/dl)	≥10	<10	≥10	–	<10	≥10	–	<10	>10	≤10	–	–
Periph. blast count (%)	<1	≥1	<1	≥1	–	<1	≥1	–	–	–	–	–
Constitutional symptoms	No	Yes	No	Yes	–	No	Yes	–	No	Yes	–	–
Unfavorable karyotype <sup>a</sup>	–	–	–	–	–	No	Yes	–	–	–	–	–
Need of transfusions	–	–	–	–	–	No	Yes	–	–	–	–	–
Plt < 100 G/l	–	–	–	–	–	No	Yes	–	–	–	–	–
Plt < 200 G/l	–	–	–	–	–	–	–	–	No	–	Yes	–
TN <sup>b</sup>	–	–	–	–	–	–	–	–	No	–	Yes	–
JAK2 or MPL mutation	–	–	–	–	–	–	–	–	No	Yes	–	–
ASXL1 and SRSF2 mutations	–	–	–	–	–	–	–	–	No	Yes	–	–

*IPSS International Prognostic Scoring System, DIPSS dynamic IPSS, MIPSS mutation enhanced IPSS, WBC white blood cells, Hb hemoglobin, Plt platelets, TN triple negative, JAK Janus kinase*  
<sup>a</sup>complex karyotype, 2 chromosomal aberrations including -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p-, or 11q23-  
<sup>b</sup>triple negative – JAK2, MPL, CALR

**Table 5** Clinical risk factors for prognostic scoring at diagnosis

Risk group	IPSS	DIPSS	DIPSS-plus	MIPSS
Low	0	0	0	0–0.5
Intermediate-1	1	1–2	1–2	1–1.5
Intermediate-2	2	3–4	3–4	2–3.5
High	≥3	>4	>4	≥4

*IPSS International Prognostic Scoring System, DIPSS dynamic IPSS, MIPSS mutation enhanced IPSS*

El **IPSS dinámico** (DIPSS) usa los mismos valores que el IPSS pero asigna una puntuación más alta para la anemia (Tabla 4). El DIPSS se utiliza para evaluar la evolución de la enfermedad (de ahí el término dinámico). El DIPSS se redefinió a **DIPSS-plus** con la inclusión de tres factores de riesgo: trombocitopenia  $<100$  G / l, requerimiento de transfusión de glóbulos rojos y cariotipos desfavorables (cariotipo complejo, 2 aberraciones cromosómicas que incluyen  $-7 / 7q-$ ,  $i(17q)$ ,  $inv(3)$ ,  $-5 / 5q$ ,  $12p-$  o  $11q23-$ ). (11) Estas tres estratificaciones de riesgo son todas usadas actualmente. (16)

Para elegir el tratamiento adaptado al riesgo de MF, las mutaciones genéticas nos proporcionan valores pronósticos adicionales independientes de DIPSS-plus. Los pacientes con MF con mutaciones de alto riesgo molecular tienen una enfermedad intrínsecamente agresiva con un mayor riesgo de transformación leucémica y una supervivencia general reducida. Un nuevo sistema de puntuación propuesto, el **IPSS mejorado por mutación** (MIPSS) aborda la información de pronóstico relevante para la mutación. En la actualidad, el MIPSS aún **no desempeña un papel en la práctica diaria** para determinar las opciones de tratamiento. (16)(19) (24)

## ▪ TRATAMIENTO

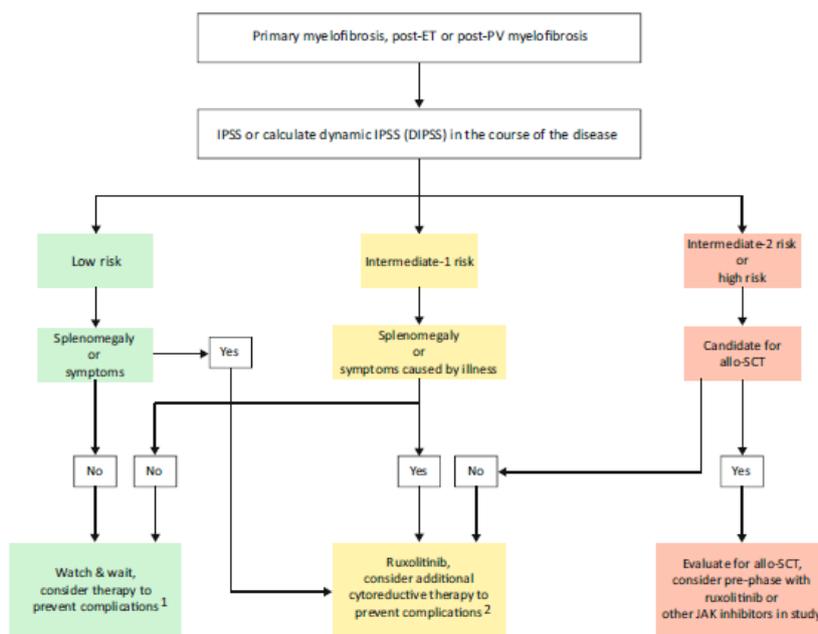
En cuanto al tratamiento debemos abordar dos aspectos principalmente. Por un lado, el **tratamiento de los síntomas o paliativo** que consiste principalmente en el manejo de la anemia y la esplenomegalia. Para la primera existen diferentes intervenciones que podemos aplicar como, por ejemplo: transfusiones de sangre periódicas, terapias androgénicas con fármacos como el danazol, agentes estimulantes de la eritropoyesis como la eritropoyetina, que favorecen la producción de glóbulos rojos o glucocorticoides orales en situaciones excepcionales con pacientes que sufren de hipercalcemia o insuficiencia suprarrenal. La quimioterapia con compuestos como la hidroxiurea vía oral o la Cladribina por vía intravenosa y los inmunomoduladores como el interferón, la talidomida o la lealidomida pueden resultar útiles tanto para la anemia asociada a MF como para la esplenomegalia. Para esta última, en caso de fallo de las terapias anteriormente mencionadas, puede plantearse la opción de realizar una esplenectomía o radioterapia en caso de que el procedimiento quirúrgico no fuera posible. (25)

Recientemente se han estado investigando terapias dirigidas que actúan en la patogenia de la enfermedad como son los inhibidores de JAK, destacando el ruxolitinib que fue el primer fármaco empleado de este grupo. (8) El empleo de estas puede suponer también una mejoría de los síntomas constitucionales y la esplenomegalia. De este tipo de terapias hablaremos más adelante. (19) (25)

Por otro lado, existe **un tratamiento potencialmente curativo** que consiste en el **trasplante alogénico de células madre** (alo-SCT) (10)(26), sin embargo, la mortalidad y la morbilidad relacionadas con el trasplante ocurren en 20 a 30% de los pacientes. (2)(5)(11) Por lo tanto, alo-SCT se recomienda para pacientes de **mayor riesgo (IPSS o DIPSS intermedio-2 o de alto riesgo)** con un buen estado funcional. Los pacientes con enfermedad **de riesgo intermedio 1 y edad <65 años** deben considerarse **candidatos si** presentan **anemia refractaria, dependiente de transfusión o un porcentaje de blastos en sangre periférica (PB) > 2%, o citogenética adversa**. Se están realizando ensayos clínicos que incorporan inhibidores de JAK, como ruxolitinib, principalmente en el contexto previo al trasplante con el objetivo de disminuir la morbilidad y la mortalidad asociadas con el trasplante.(19)

Actualmente también se encuentra en investigación la posibilidad de tratar a aquellos pacientes de edad avanzada que no son candidatos para alo-TPH o que no presentan un donante con HLA compatible mediante **transfusiones de sangre de cordón umbilical**. Se realizó un estudio con un subgrupo de pacientes limitado en el que se obtuvieron resultados alentadores en cuanto a la regresión en el grado de fibrosis y la esperanza de vida.(27)

La estrategia de tratamiento varía según al grupo de riesgo al que va dirigida (fig. 1). Los objetivos del tratamiento son prevenir complicaciones de la enfermedad, como trombosis y hemorragia, controlar los síntomas y reducir el riesgo de progresión de la enfermedad. El **factor de riesgo más importante para la trombosis arterial y venosa** en la NMP es una **historia previa de complicaciones tromboembólicas**.



Los pacientes **asintomáticos con riesgo bajo o riesgo intermedio-1 no necesitan tratamiento médico**. Si los pacientes son **sintomáticos**, el tratamiento debe iniciarse **dependiendo del problema clínico predominante**. Pacientes en **riesgo intermedio-2 o alto riesgo**, así como en **pacientes más jóvenes con riesgo intermedio-1 y condiciones especiales deben evaluarse para alo-SCT**.(27) Los pacientes que **no son susceptibles para el alotrasplante de precursores hematopoyéticos** son candidatos para recibir **terapia dirigida**.(18)

A continuación, desarrollaremos en mayor profundidad en qué consisten las **terapias dirigidas o inmunomoduladoras** que son actualmente el principal tema en investigación en lo referido al campo de las NMP. A parte de los objetivos del tratamiento mencionados con anterioridad, debemos añadir la ambición de lograr una modificación en el curso de la enfermedad, así como mejorar su tasa de supervivencia.

La identificación de la señalización aberrante de JAK2 en la mayoría de los pacientes con MF hace que éstos sean buenos candidatos para el tratamiento con terapias dirigidas. Los llamados **inhibidores de JAK** desacoplan la señalización del receptor de citoquinas de STAT (transductor de señal y activador de la transcripción) deteniendo la cascada de activación de la transcripción y por lo tanto modulando la respuesta inmune en estos estados de enfermedad.(19)

El **Ruxolitinib**, un inhibidor selectivo oral de JAK1 / JAK2, es el primer fármaco en su clase aprobado para el tratamiento de la **esplenomegalia asociada a procesos mieloproliferativos**. Dos estudios de fase III compararon ruxolitinib con placebo (COMFORT-I) o con la mejor terapia disponible (BAT, COMFORT-II) consiguiéndose una reducción del 35% o superior en el volumen del bazo a las 24 - 48 semanas. En los estudios COMFORT, el ruxolitinib demostró reducir de manera rápida y preceder a la esplenomegalia, mejorar los síntomas relacionados con la MF así como la calidad de vida y la supervivencia en comparación con placebo o BAT.(28)(16) El análisis a 5 años del ensayo COMFORT-II mostró que los beneficios del ruxolitinib se mantenían con el tratamiento a largo plazo (el 88% de los pacientes que continuaron con el tratamiento tuvieron mejoras desde el inicio en el volumen del bazo) y que existía una buena tolerancia a éste por parte de los pacientes. Se observó también una mejoría o estabilización de la fibrosis de la médula ósea en el 48% de los pacientes. Además, el análisis a largo plazo de los datos de COMFORT-I y COMFORT-II ha demostrado que el empleo de ruxolitinib continuado puede incluso disminuir la carga del alelo JAK2 V617F. Nuevos datos sugieren un mecanismo de acción adicional para ruxolitinib el cual sería capaz de disminuir los niveles de citoquinas ejerciendo así un efecto modulador sobre el microambiente de la médula ósea y retrasando por tanto la progresión de la fibrosis. Este efecto parece ser independiente de la inhibición de JAK2.(10)(19)(29)

Se cree que el efecto tan rápido que este tratamiento posee sobre el tamaño del bazo se debe principalmente a su **potente acción antiinflamatoria** ya que con el empleo de éste se ha apreciado también una rápida disminución de las citocinas inflamatorias circulantes.

Ruxolitinib ha mostrado resultados positivos **antes y también después del alotransplante de precursores hematopoyéticos**. De acuerdo con un estudio reciente, el tratamiento previo con ruxolitinib podría facilitar tanto el injerto como la recuperación hematológica tras el trasplante mediante la reducción de los niveles de citoquinas y la esplenomegalia. Se recomienda por tanto como tratamiento de **primera línea** para pacientes con esplenomegalia sintomática, síntomas constitucionales o ambos, independientemente del estado de mutación de JAK2 V617F.(19)

La **dosis** inicial depende del **recuento de plaquetas** y es de 15 mg BID para trombocitos 100,000 – 200,000 /  $\mu$ l y 20 mg BID para trombocitos > 200,000 /  $\mu$ l con reducciones de dosis en caso de trombocitopenia. La dosis se titula según la respuesta y **no debe exceder los 25 mg dos veces al día**. Por lo general, se observa una reducción del tamaño del bazo o una mejoría de los síntomas durante las primeras 12 semanas tras haber iniciado el tratamiento. El tratamiento debe **interrumpirse después de 6 meses si no hay respuesta al tratamiento**.

En cuanto a la duración de este no hay unos periodos definidos, se cree que debe ser administrado **de por vida**, y no está recomendada su suspensión ni por breves periodos de tiempo ya que se han notificado cuadros clínicos graves durante su interrupción. Este "**síndrome de abstinencia de ruxolitinib**" se caracteriza por la recaída aguda de los síntomas de la enfermedad: esplenomegalia acelerada, empeoramiento de la citopenia y descompensación hemodinámica ocasional, incluido un síndrome parecido al shock séptico.(8) Si es necesario interrumpir la terapia, es obligatorio reducir gradualmente la dosis durante 7 días y evitar interrupciones repentinas. Se debe instruir a los pacientes sobre los posibles efectos secundarios, como el aumento de peso y el aumento de la susceptibilidad a las infecciones.(19)

Las principales **reacciones adversas** que se han detectado en el empleo de este medicamento son de tipo hematológico, dado que el mecanismo de inhibición de JAK favorece una posterior **inhibición parcial de la hematopoyesis**, que resulta en una anemia además de trombocitopenia, destacando esta última.(8)

Es importante tener en cuenta dicho aspecto en los pacientes a los cuales se les prescribe **ácido acetil salicílico** ya que la presencia de un recuento muy bajo de plaquetas de base limita el uso de ruxolitinib por el aumento que supone en el riesgo hemorrágico, dejando muy pocas opciones terapéuticas para esta clase de pacientes.

Actualmente, no se recomienda el uso de este agente en pacientes con recuentos de plaquetas inferiores a 50,000/ $\mu$ l; sin embargo, considerando sus importantes efectos sobre los síntomas

constitucionales, existe una necesidad no satisfecha de investigar su uso en los pacientes trombocitopénicos.(19)

Otro aspecto importante a tener en cuenta en el manejo de ruxolitinib es la serología de los pacientes que van a recibir dicho tratamiento ya que se trata de un potente inmunosupresor y la **reactivación del virus de la hepatitis B o de Mycobacterium tuberculosis latente** se ha descrito en informes de casos recientes. Debemos realizar una **prueba de detección y monitorizar los síntomas de la infección por MTB diseminada**. Los **portadores de antígeno de superficie de la hepatitis B deben recibir un tratamiento contra el virus de la hepatitis B o una profilaxis para prevenir la reactivación de la hepatitis**. En el caso de un QuantiFERON positivo, los pacientes podrían beneficiarse de recibir **terapia profiláctica con 300 mg diarios de isoniazida durante 9 meses**. La **profilaxis con aciclovir** debe considerarse en pacientes con antecedentes de infecciones por **herpes zoster**.(19)(2)

En cuanto al **seguimiento**, consiste en realizar una **valoración clínica regular y una evaluación del tamaño del bazo**, así como una **ecografía abdominal anual**. Las **pruebas de laboratorio** incluyen recuentos sanguíneos periódicos para detectar anemias susceptibles de transfusiones de glóbulos rojos, trombocitopenias graves que puedan requerir transfusiones plaquetarias o la neutropenia que precisa de medidas preventivas contra la infección. Los resultados obtenidos hasta el momento con los inhibidores de JAK en relación con los cambios en el grado de la fibrosis son preliminares, por lo que en este momento no se recomienda en la práctica clínica monitorizar mediante biopsias dicho tratamiento con el objetivo de comprobar su eficacia.(5) La necesidad de un nuevo **examen de la médula ósea** generalmente se desencadena por el empeoramiento de la citopenia o la aparición de blastos circulantes, lo que indica un empeoramiento de la mielofibrosis o la transformación a leucemia mieloide aguda.(19)

Actualmente, se están investigando otras terapias dirigidas como por ejemplo el **Momelotinib** que corresponde a otro fármaco del grupo de los inhibidores de JAK2 que ha sido estudiado para su empleo en el tratamiento de la mielofibrosis primaria y que ha demostrado mejorar los síntomas constitucionales y la esplenomegalia, así como disminuir el requerimiento de transfusiones de glóbulos rojos.(8)(14)(29)

Existe otro tipo de fármacos relacionados cuyo mecanismo se basa en **inhibir JAK1/multiquinasa FLT-3**, aunque estos han sido menos estudiados, pretenden lograr el beneficio clínico de una manera similar a los inhibidores de JAK al interferir con la activación constitutiva la cascada de activación de JAK / STAT. **Pacritinib**, que corresponde al agente más

destacado dentro de este grupo, ha demostrado efectividad en la reducción de síntomas constitucionales y esplenomegalia, además de mejorar las citopenias. (14) (29) En cuanto a su eficacia, presenta resultados muy similares a los del ruxolitinib presentando la ventaja de poseer un menor efecto mielotóxico, hecho que puede resultar muy interesante para el manejo de aquellos pacientes que presentan **citopenias basales** y que por tanto tienen **contraindicado el uso de ruxolitinib**(8). El problema reside en la posible asociación de dicho fármaco con hemorragias intracraneales, insuficiencia y parada cardíaca cuya alerta surgió en un estudio en fase III (PERSIST-1 y PERSIST-2) (14)

El tratamiento citorreductor con **interferón pegilado alfa 2a / 2b** constituye una estrategia **alternativa** para los **estadios precoces** de la enfermedad ya que tiene acción inhibitoria dando lugar a un efecto inmunomodulador que despierta a las células madre inactivas para que se conviertan en objetivos de las células inmunitarias activadas. Este aspecto también puede traducirse en una inhibición de la progresión de la enfermedad hacia la mielofibrosis. Este compuesto ha demostrado una disminución de los síntomas, la esplenomegalia y una mejoría de los valores analíticos. Peg- IFN $\alpha$  logra sus mejores resultados en las fases iniciales.(14)(19)

La **vía de señalización hedgehog** también ha sido identificada como una posible diana terapéutica para MFP. Estudios preclínicos han demostrado que la señalización Hh está involucrada en la proliferación y diferenciación de células madre hematopoyéticas y la vía ha sido específicamente implicada en la patogénesis de neoplasias hematológicas. **Sonidegib**, un inhibidor de la vía de Hh, se ha combinado con ruxolitinib en estudios en modelos de ratón para lograr una reducción de la carga del alelo mutante en la médula ósea y reducir así la fibrosis de la médula ósea en comparación con el tratamiento con ruxolitinib de manera aislada. Múltiples inhibidores de Hh han entrado en pruebas clínicas, incluyendo **glasdegib**(NCT02226172), **saridegib** (NCT01371617) y **erismodegib** (NCT01787552). (14)

Otra clase de terapéutica bajo investigación son los **inhibidores de la telomerasa**. Los telómeros son secuencias de ADN situadas al final de cromosomas y resultan imprescindibles para la reproducción celular, éstos mantienen su estructura gracias a las telomerasas. La telomerasa es altamente activa en las células cancerosas y, por tanto, los inhibidores de dicha enzima han sido probados en el tratamiento de una amplia variedad de tumores malignos.

**Imetelstat**, un oligonucleótido que se dirige al modelo de ARN de la transcriptasa inversa de la telomerasa humana fue capaz de inducir remisión completa o parcial en el 21% de 33 pacientes con mielofibrosis de riesgo alto e intermedio, además de una reducción superior al 50% en el recuento de leucocitos en el 80% de los pacientes con leucocitosis marcada. Todos los pacientes que experimentaron una respuesta a la terapia presentaron la mutación JAK2.(14)

También se han estudiado los inhibidores de la **Aurora quinasa** para el tratamiento de la MFP debido a su efecto sobre la megacariopoyesis. Como se describió anteriormente, los megacariocitos atípicos en la médula ósea de pacientes con MFP se cree que contribuyen a la fibrosis a través de la liberación de citoquinas, incluyendo TGF-beta.(30)

La inhibición de AURKA con una pequeña molécula **MLN3287** induce la poliploidización de megacariocitos y la apoptosis. Así, MLN3287 fue investigado como un medio para reducir la carga de los megacariocitos atípicos. En las poblaciones de ratones tanto JAK2- como MPL- inhibiendo AURKA con MLN3287 se obtuvo una disminución de la organomegalia, el tamaño de las poblaciones de células tumorales, aumento de la maduración de megacariocitos, reducción de la fibrosis medular y normalización de la cantidad y la morfología de las células en sangre periférica. Encontrándose incluso mejores resultados en ratones que recibieron la terapia dual con MLN3287 y ruxolitinib.(14)

Otras vías para nuevas terapias incluyen el uso de **inhibidores de la histona desacetilasa, agentes hipometilantes y agentes anticongelantes.**

La actividad de las **histonas deacetilasas** es significativamente mayor en pacientes con MFP en comparación con voluntarios sanos. Por lo tanto, la eficacia de los inhibidores de HDAC incluyendo **vismodegib** (NCT01693601, NCT01433445), **panobinostat y givinostat** (NCT01761968) se están estudiando.

Debido a la **hipermetilación** de promotores dentro de los genes supresores de tumores que resulta en la reducción de la transcripción de estos, consecuentemente, en un crecimiento si restricciones de las células cancerígenas por eso, los **agentes hipometilantes** como **5-azatidine** (NCT01787487) y **decitabine** (NCT02076191) también están siendo objeto de estudio.

La **combinación de un agente hipometilante** con un inhibidor de JAK puede resultar beneficiosa para aumentar la eficacia con menor toxicidad. Ruxolitinib se evaluó en combinación con **5-azacitidina** obteniéndose resultados positivos que justifican una mayor investigación futura. (14)

Finalmente, los inhibidores de la vía PI3K-Akt-mTOR han sido identificados como un potencial objetivo terapéutico. La activación inapropiada de esta vía se ha demostrado en múltiples neoplasias malignas, incluidas las NMP. Everolimus, un inhibidor de esta vía se mostró involucrado en un ensayo de fase I / II, en la reducción de síntomas constitucionales, esplenomegalia, anemia, trombocitosis y leucocitosis en pacientes de riesgo desde intermedio a alto tanto con mielofibrosis primaria como secundaria. El propósito de los estudios en curso sobre terapias dirigidas en MFP tienen como objetivo comprender mejor la patogenia de esta e identificar una terapia médica óptima para actuar como una intervención primaria, disminuyendo así la necesidad trasplantes de células madre de alto riesgo y mejorar el pronóstico de los pacientes con esta enfermedad. Todavía se necesita una investigación.

## CONCLUSIONES:

1. Las NMPc son un conjunto de enfermedades caracterizadas por la clonación de precursores mieloides en las que tiene lugar una mutación de la célula germinal pluripotencial, lo cual lleva a una proliferación excesiva de las diferentes series hematopoyéticas que conservan su capacidad madurativa y de diferenciación.
2. NMPc Ph(-): PV, TE y MFP
3. La mutación más frecuente en las NMPc es la V617F del gen JAK2 (>90% en PV y en torno al 50% en TE y MFP) seguida de la mutación del gen calreticulina (CARL) y la mutación MPL. Por norma general, estas tres mutaciones no se presentan de manera conjunta pudiendo, en una minoría de casos, no ser detectada ninguna de ellas.
4. Las principales características apreciadas en MFP son: hiper celularidad hematopoyética (principalmente de MK), fibrosis de mo, metaplasia megacariocítica intrasinusoidal, angiogénesis, osteoesclerosis, eritropoyesis inefectiva, hematopoyesis extramedular con visceromegalias y la transformación leucémica en un 20% de los casos.
5. MFP corresponde a la entidad menos frecuente dentro del grupo de las NMPc pero sin embargo, es la que menor supervivencia presenta (6 año), en comparación con PV (14 años) y TE (20 años).
6. La etiología es actualmente desconocida, aunque se postula que son múltiples los factores que influyen en su desarrollo.
7. En la patogenia de dicha entidad intervienen por un lado, diferentes mutaciones conductoras o “drivers” (JAK2, CARL y MPL) que son específicas de las NMPC Ph (-) y que por tanto tienen influencia sobre el fenotipo mieloproliferativo y, por otro lado, las mutaciones de tipo somático que no son específicas de las NMPc Ph(-) por lo que no influyen en el fenotipo mieloproliferativo pero a las que sí se les ha asociado una importante relación en cuanto al pronóstico.
8. El carácter displásico de los MK es otro de factores implicados en la patogenia de la MFP, estos liberan al medio diferentes sustancias proinflamatorias, proangiogénicas y profibróticas que favorecen un estado inflamatorio permanente que modifica las características del microambiente medular.

9. La clínica de la MFP es muy inespecífica, al inicio muchos de los pacientes se encuentran asintomáticos y el diagnóstico es sospechado a través de una analítica rutinaria.
10. La primera alteración analítica más frecuentemente detectada es la anemia y el principal hallazgo en la exploración física, la esplenomegalia.
11. El estado inflamatorio que caracteriza a la MFP favorece la presencia de fenómenos trombóticos
12. Las diferentes enfermedades que conforman lo que conocemos como NMPC comparten numerosos aspectos comunes: clínicos, analíticos, moleculares y morfológicos por lo que resulta imprescindible realizar un estudio multidisciplinar para su diagnóstico diferencial.
13. La biopsia de médula ósea supone un pilar básico para la identificación de las diferentes entidades la cual permite evaluar tanto la celularidad global como los diferentes grados de fibrosis.
14. Los criterios diagnósticos de MFP fueron establecidos en 2008 y posteriormente modificados en 2016 por la OMS. Estos se basan tanto en parámetros hematológicos, morfológicos, citogenéticos como de biología molecular. Para realizar el diagnóstico definitivo deben cumplirse los tres criterios mayores y al menos uno de los criterios menores.
15. En la mayoría de los casos, la puntuación pronóstica se realiza con el Sistema internacional de puntuación pronóstica (IPSS), que incluye cinco factores de riesgo clínico en el momento del diagnóstico y proporciona cuatro categorías de riesgo: bajo, intermedio-1, intermedio-2 y alto riesgo. Existen otras variantes de dicha escala pronóstica: DIPSS, DIPSS-plus... que añaden otros factores a tener en cuenta en la evolución de la enfermedad.
16. El objetivo de establecer diferentes categorías pronósticas reside en el deseo de facilitar al clínico la labor de decidir la mejor estrategia terapéutica para cada caso concreto.

17. La MFP es un trastorno degenerativo grave para el que no existe un tratamiento curativo en la actualidad, exceptuando el alo-TPH cuyas indicaciones se encuentran muy limitadas.
18. Las principales opciones terapéuticas que existen se basan en tratamientos sintomáticos o paliativos que actúan mejorando la calidad de vida de los pacientes y permitiendo un incremento en la esperanza de vida pero que finalmente, no permiten la curación.
19. Ruxolitinib, el primer inhibidor de quinasa JAK aprobado, es el estándar de tratamiento farmacológico para MF de riesgo intermedio-2 y de alto riesgo. Este fármaco mejora la esplenomegalia, mejora la calidad de la vida, y puede prolongar la supervivencia, pero su utilidad está frecuentemente limitada por la mielosupresión.
20. Actualmente la principal línea de investigación se centra en el desarrollo de nuevos fármacos que tengan como diana una vía de acción diferente a la de JAK/STAT, con el objetivo de superar algunas de las deficiencias que se presentan a la hora de emplear fármacos como el ruxolitinib en la práctica clínica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Fujiwara H. Histological evaluation of myeloproliferative neoplasms. *J Clin Exp Hematop.* 2018;58(2):45–50.
2. Takenaka K, Shimoda K, Akashi K. Recent advances in the diagnosis and management of primary myelofibrosis. *Korean J Intern Med.* 2018;33(4):679–90.
3. Rontauroli S, Norfo R, Pennucci V, Zini R, Ruberti S, Bianchi E, et al. miR-494-3p overexpression promotes megakaryocytopoiesis in primary myelofibrosis hematopoietic stem/progenitor cells by targeting SOCS6. *Oncotarget.* 2017;8(13):21380–97.
4. Heller PG, Vf MJAK. *Biología molecular de las Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas : 10 años después del JAK2.* 2015;(4):40–4.
5. Song J, Hussaini M, Zhang H, Shao H, Qin D, Zhang X, et al. Comparison of the Mutational Profiles of Primary Myelofibrosis, Polycythemia Vera, and Essential Thrombocytosis. *Am J Clin Pathol.* 2017;147(5):444–52.
6. Hern L. Biopsia de la médula ósea.
7. Barbui T, Thiele J, Vannucchi AM, Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: Morphology and clinical practice. *Am J Hematol.* 2016;91(4):430–3.
8. Yan D, Pomicter AD, Tantravahi S, Mason CC, Senina A V., Ahmann JM, et al. Nuclear–cytoplasmic transport is a therapeutic target in myelofibrosis. *Clin Cancer Res.* 2019;25(7):2323–35.
9. Molina Hurtado JR. Mielofibrosis. Recomendaciones básicas para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Libro [Internet]. Available from: [https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2015/documentos/guias/MINIGUIA\\_MF\\_GAMFIN.pdf](https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2015/documentos/guias/MINIGUIA_MF_GAMFIN.pdf)
10. Byrne M, Bipin S. Leaveraging JAK-STAT regulation in myelofibrosis to improve outcomes with allogeneic hematopoietic stem-cell transplant. *Ther Adv Heratology.* 2018;23(2s):251 –259.
11. Alshemmari SH, Rajan R, Emadi A. Molecular Pathogenesis and Clinical Significance of Driver Mutations in Primary Myelofibrosis: A Review. *Med Princ Pract.* 2016;25(6):501–9.
12. Javier L, Mas D, Citogenética D. JAK2 exón 12 , CALR y MPL : estudio de mutaciones en pacientes con Neoplasias Mieloproliferativas phi negativas : 2008;
13. Nomani L, Bodo J, Zhao X, Durkin L, Loghavi S, Hsi ED. CAL2 immunohistochemical staining accurately identifies calr mutations in myeloproliferative neoplasms. *Am J Clin Pathol.* 2016;146(4):431–8.
14. Shantzer L, Berger K, Pu JJ. Primary myelofibrosis and its targeted therapy. *Ann Hematol.* 2017;96(4):531–5.

15. Boiocchi L, Hasserjian RP, Pozdnyakova O, Wong WJ, Lennerz JK, Le LP, et al. Clinicopathological and molecular features of SF3B1-mutated myeloproliferative neoplasms. *Hum Pathol* [Internet]. 2019;86:1–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.11.022>
16. Bose P, Verstovsek S. *HHS Public Access*. 2017;1–23.
17. Li B, Gale RP, Xu Z, Qin T, Song Z, Zhang P, et al. Non-driver mutations in myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):1–4.
18. Nazha A, Khoury JD, Rampal RK, Daver N. Fibrogenesis in Primary Myelofibrosis: Diagnostic, Clinical, and Therapeutic Implications. *Oncologist*. 2015;20(10):1154–60.
19. Sliwa T, Beham-Schmid C, Burgstaller S, Buxhofer-Ausch V, Gastl G, Geissler K, et al. Austrian recommendations for the management of primary myelofibrosis, post-polycythemia vera myelofibrosis and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: an expert statement. *Wien Klin Wochenschr*. 2017;129(9–10):293–302.
20. Montes-Moreno S, Acevedo A, Besses C, Ferrández A, Fraga M, García JF, et al. Evaluación sistemática de la biopsia de médula ósea en casos de sospecha de mielofibrosis primaria. Propuesta de informe diagnóstico estandarizado. Consenso de expertos de las SEAP/SEHH. *Rev Esp Patol*. 2014;47(4):210–7.
21. Salomón GK. El estudio del frotis de sangre periférica. *Medica Hondur* [Internet]. 1985;53(3):282–90. Available from: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/1985/pdf/Vol53-4-1985-5.pdf>
22. Hussein K, Stucki-Koch A, Kreipe H. Profile of fibrosis-related gene transcripts and megakaryocytic changes in the bone marrow of myelodysplastic syndromes with fibrosis. *Ann Hematol*. 2018;97(11):2099–106.
23. Rozman M, Acevedo A. Panel de consenso sobre MF primaria . Criterios a considerar en el diagnóstico e informe de biopsia de MO en pacientes con mielofibrosis primaria . Exposición de resultados Metodología Delphi y propuesta de consenso para la MFP.
24. Tefferi A, Guglielmelli P. Myelofibrosis Treatment Algorithm 2018. 2018;
25. Mf L, Unidos E, Asct E. Información sobre la mielofibrosis. 2012;1–9.
26. Sevin M, Kubovcakova L, Pernet N, Causse S, Vitte F, Villeval JL, et al. HSP27 is a partner of JAK2-STAT5 and a potential therapeutic target in myelofibrosis. *Nat Commun* [Internet]. 2018;9(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-018-03627-9>
27. Robin M, Giannotti F, Deconinck E, Mohty M, Michallet M, Sanz G, et al. Unrelated Cord Blood Transplantation for Patients with Primary or Secondary Myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2014;20(11):1841–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.06.011>

28. Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, Vannucchi AM, Kiladjian J, Cervantes F, et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis : COMFORT-I and -II pooled analyses. 2017;1–6.
29. Pettit K, Odenike O. Novel Therapies for Myelofibrosis. 2017;611–24.
30. Korobeynikov V, Deneka AY, Golemis EA. Mechanisms for nonmitotic activation of Aurora-A at cilia. *Biochem Soc Trans*. 2017;45(1):37–49.