

Controversias en neoplasias mieloproliferativas crónicas Filadelfia negativas

Juan Carlos Hernández Boluda

Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario, Valencia

Correspondencia: J.C. Hernández Boluda, Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario, Avd. Blasco Ibáñez 17, 46010, Valencia. Teléfono: 961973842; fax 961973839 E-mail: hernandez_jca@gva.es

Las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPs) Filadelfia-negativas "clásicas" son la trombocitemia esencial (TE), la policitemia vera (PV) y la mielofibrosis primaria (MFP)¹. Estas tres entidades se caracterizan por presentar en grado variable manifestaciones clínicas derivadas de la hiperproliferación celular, complicaciones trombohemorrágicas y un riesgo aumentado de desarrollar leucemia aguda². Con todo, el pronóstico varía considerablemente de una a otra de forma que, mientras los pacientes con TE tienen una esperanza de vida similar a la de la población general, la supervivencia mediana de los pacientes con MFP es de unos 7 años solo².

En la patogénesis de las NMPs juega un papel fundamental la desregulación de las vías de transmisión de señal intracelular de las citocinas y los factores de crecimiento hematopoyético (vía de JAK/STAT)³. Así, las mutaciones activadoras de *JAK2*, *CALR* y *MPL* se consideran conductoras (*drivers*) de estas enfermedades y están presentes en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, no se conocen con precisión los mecanismos biológicos que determinan el fenotipo clínico predominante (trombocitosis aislada, poliglobulia, fibrosis medular) al debut de la enfermedad, que además puede cambiar evolutivamente. De hecho, un mismo tipo de mutación (p.e., la mutación V617F del gen *JAK2*) puede detectarse indistintamente en pacientes con TE, PV o MFP.

Las sucesivas clasificaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) han tratado de establecer criterios precisos para el diagnóstico diferencial de las NMPs, a pesar de que estas presentan un alto grado de solapamiento en su perfil clínico-hematológico. En este sentido, los cambios más destacados de la clasificación de la OMS 2016 han sido la reducción del nivel de hemoglobina (Hb) necesario para establecer el diagnóstico de PV (de 18,5 g/dl a 16,5 g/dl, en hombres, y de 16,5 g/dl a 16 g/dl en mujeres, respectivamente), la incorporación de la biopsia medular como

criterio diagnóstico mayor de PV y la consolidación de la forma prefibrótica o inicial de la MFP¹.

Estas modificaciones en los criterios diagnósticos de las NMPs son motivo de controversia, dado que comportan importantes implicaciones clínicas tanto a nivel del trabajo de laboratorio como en el manejo de los pacientes. En primer lugar, la aplicación de los nuevos dinteles de Hb/hematocrito como método de cribaje de PV en la población general puede inducir a la realización de pruebas diagnósticas innecesarias en muchos casos, con el correspondiente aumento de costes económicos y el trastorno psicológico generado en los individuos sometidos a dichos estudios⁴. La incorporación de la biopsia medular como criterio mayor para el diagnóstico de PV (antes era un criterio menor) determina un aumento en la frecuencia de realización de esta prueba invasiva. Por último, una proporción de pacientes etiquetados previamente de TE han pasado a tener una PV^{5,6} con los nuevos criterios diagnósticos, lo que incide en un mayor uso de terapias dirigidas a mantener el hematocrito por debajo del 45% (fundamentalmente, flebotomías)⁷. De hecho, este último punto fue el que motivó la reducción del dintel de Hb diagnóstico de PV, en base a diversos estudios que registraron una mayor incidencia de trombosis en los pacientes con PV “enmascarada” tratados con esquemas de TE (es decir, sin atender al control estricto del hematocrito)^{5,7}. Recientemente se ha publicado una actualización de los criterios diagnósticos de PV del Grupo Británico⁸, que suponen una alternativa real a los de la OMS 2016 debido a su mayor simplicidad.

Por lo que hace a la MFP, la clasificación de la OMS 2016 la subdivide en dos fases distintas en función del grado de fibrosis medular: la inicial o prefibrótica y la de fibrosis establecida¹. La histología de la biopsia medular es fundamental tanto para distinguir ambas fases entre sí como para diferenciarlas de la TE y, ocasionalmente, de

la PV, por lo que será necesario disponer de un patólogo con formación específica en este campo^{9,10}. Estudios recientes no han observado diferencias significativas en la distribución de mutaciones conductoras en la MFP prefibrótica o establecida, si bien los pacientes con la forma inicial son más jóvenes y tienen una enfermedad más indolente a nivel clínico, con menor frecuencia de mutaciones adicionales de alto riesgo y una supervivencia mediana más prolongada (de casi 18 años)¹¹. El reconocimiento de la MFP en fase inicial tiene un evidente interés pronóstico, pero por el momento no existen guías de consenso para su manejo específico¹². Algunos autores han avanzado una serie de recomendaciones para el tratamiento de esta entidad^{13,14}. Así, en función de sus características clínico-hematológicas, muchos pacientes con MFP inicial serán manejados igual que si tuvieran una TE, si bien su riesgo de transformación a mielofibrosis franca o leucemia aguda será mayor¹⁵. Por otro lado, datos aún preliminares sugieren que las clasificaciones pronósticas convencionales de la MFP precisan ser refinadas para que tengan utilidad clínica en los pacientes con MFP inicial¹¹. En este sentido, el estudio de las mutaciones adicionales de alto riesgo (en los genes *ASXL1*, *SRSF2*, *EZH2*, *IDH1/2*) podría proporcionar información pronóstica útil¹⁶. De hecho, recientemente se ha propuesto un nuevo modelo pronóstico para la MFP, el MIPSS70 (*Mutation-Enhanced International Prognostic Score System*), que incluye entre sus factores de riesgo el grado de fibrosis medular y el perfil mutacional, junto a otros factores pronósticos clásicos (blastosis en sangre periférica, anemia, leucocitosis, trombocitopenia, síntomas constitucionales)¹⁷.

BIBLIOGRAFIA

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405.
2. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood*. 2014;124(16):2507-2513; quiz 2615.
3. Tefferi A, Mudireddy M, Mannelli F, et al. Blast phase myeloproliferative neoplasm: Mayo-AGIMM study of 410 patients from two separate cohorts. *Leukemia*. 2018.
4. Plo I, Bellanne-Chantelot C, Mosca M, Mazzi S, Marty C, Vainchenker W. Genetic Alterations of the Thrombopoietin/MPL/JAK2 Axis Impacting Megakaryopoiesis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:234.
5. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, et al. Masked polycythemia vera (mPV): results of an international study. *Am J Hematol*. 2014;89(1):52-54.
6. Alvarez-Larran A, Angona A, Ancochea A, et al. Masked polycythaemia vera: presenting features, response to treatment and clinical outcomes. *Eur J Haematol*. 2016;96(1):83-89.
7. Lussana F, Carobbio A, Randi ML, et al. A lower intensity of treatment may underlie the increased risk of thrombosis in young patients with masked polycythaemia vera. *Br J Haematol*. 2014;167(4):541-546.
8. McMullin MF, Harrison CN, Ali S, et al. A guideline for the diagnosis and management of polycythaemia vera. A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2019;184(2):176-191.
9. Raya JM, Montes-Moreno S, Acevedo A, et al. Pathology reporting of bone marrow biopsy in myelofibrosis; application of the Delphi consensus process to the development of a standardised diagnostic report. *J Clin Pathol*. 2014;67(7):620-625.
10. Alvarez-Larran A, Ancochea A, Garcia M, et al. WHO-histological criteria for myeloproliferative neoplasms: reproducibility, diagnostic accuracy and correlation with gene mutations and clinical outcomes. *Br J Haematol*. 2014;166(6):911-919.
11. Guglielmelli P, Pacilli A, Rotunno G, et al. Presentation and outcome of patients with 2016 WHO diagnosis of prefibrotic and overt primary myelofibrosis. *Blood*. 2017;129(24):3227-3236.
12. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):761-770.
13. Curto-Garcia N, Ianotto JC, Harrison CN. What is pre-fibrotic myelofibrosis and how should it be managed in 2018? *Br J Haematol*. 2018;183(1):23-34.
14. Finazzi G, Vannucchi AM, Barbui T. Prefibrotic myelofibrosis: treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J*. 2018;8(11):104.
15. Barbui T, Thiele J, Passamonti F, et al. Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. *J Clin Oncol*. 2011;29(23):3179-3184.
16. Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia*. 2013;27(9):1861-1869.
17. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, et al. MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2018;36(4):310-318.