



Fundación JL Castaño  
**SEQC**

**SEQC<sup>ML</sup>**  
Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

2018-2019

## CURSO DE EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO

Ed. Cont. Lab. Clin 38: 57 - 71

---

# ALTERACIONES DE LAS CÉLULAS SANGUÍNEAS EN LA MIELOFIBROSIS PRIMARIA.

### **Laura Boldú i Nebot.**

*Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Laboratorio Core. CDB. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.*

### **Ángel Molina Borrás.**

*Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Laboratorio Core. CDB. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.*

### **Anna Merino González**

*Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Laboratorio Core. CDB. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.*

## INTRODUCCIÓN

Los objetivos docentes que se pretenden alcanzar con la exposición del presente Tema son los siguientes:

- Introducir la mielofibrosis primaria dentro del contexto de las neoplasias mieloproliferativas.
- Familiarizarse con toda la patogénesis que caracteriza esta entidad clínica y permite diferenciarla del resto de neoplasias mieloproliferativas.
- Conocer y entender las diferentes pruebas de laboratorio necesarias para diagnosticar la mielofibrosis primaria.
- Saber identificar y distinguir dentro de un contexto clínico inicial la presencia de mielofibrosis primaria en un paciente.

La mielofibrosis es una patología que forma parte del grupo de neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicamente conocidas como Filadelfia negativas junto con la policitemia vera (PV) y la trombocitemia esencial (TE), entidades con las que comparte muchas características. La mielofibrosis se caracteriza por una expansión clonal de una célula madre pluripotente, que lleva a una proliferación predominante de precursores megacariocíticos

---

y granulocíticos en la médula ósea con ventajas proliferativas respecto a los progenitores normales. A medida que se va desarrollando la enfermedad, esta población celular anormal libera diversas citoquinas y factores de crecimiento al microambiente medular, que provocan tanto un aumento del tejido conjuntivo, lo que conlleva a un aumento de la fibrosis, como una proliferación endotelial de la médula ósea. Esta disminución del espacio medular produce una hematopoyesis extramedular especialmente a nivel del bazo, lo que conduce a una característica esplenomegalia.

Se denomina mielofibrosis primaria (MFP) a la entidad antes denominada mielofibrosis idiopática crónica, metaplasia mieloide agnogénica o mielofibrosis con metaplasia mieloide. Esta entidad debe diferenciarse de aquellas que aparecen secundariamente a otras patologías, ya que frecuentemente la mielofibrosis también evoluciona a partir de la PV o TE. Aproximadamente, un 15 % de pacientes con PV y un 8 % de pacientes con TE desarrollarán mielofibrosis a los 10 años de su diagnóstico. La evolución a mielofibrosis post-PV/TE aumenta con el tiempo y las manifestaciones clínicas, su pronóstico y manejo son los mismos de la MFP.

La incidencia de la MFP se estima en un 0,4 - 1,4 de nuevos casos al año por 100.000 habitantes. Ocurre con mayor frecuencia en varones que en mujeres (ratio de incidencia = 1,4) y sobre todo en la sexta y séptima décadas de la vida, aunque existe un 17 % de nuevos casos en personas de menos de 50 años, y casos puntuales en personas jóvenes. La mediana de supervivencia de pacientes con MFP ronda los 3,5 -5 años, pero con un intervalo muy amplio, ya que algunos pacientes fallecen después de 1-2 años al diagnóstico de la enfermedad, mientras que otros pueden sobrevivir durante décadas. Esta variabilidad está parcialmente relacionada con la edad, pero de alguna manera refleja que la MFP es una enfermedad muy heterogénea en términos de presentación y evolución.

## PATOGÉNESIS

### Mecanismos celulares

Las lesiones que típicamente caracterizan la MFP comprenden la **fibrosis** de la médula ósea, engrosamiento y aumento de la densidad ósea (**osteoesclerosis**) y formación de nuevos vasos sanguíneos (**angiogénesis**). La nueva generación de población de fibroblastos que aparece en la MFP es policlonal y, además, muestra una actividad y un crecimiento normal *in vitro*. Sin embargo, los niveles celulares y extracelulares de varias citoquinas y factores de crecimiento fibrogénicos y angiogénicos se encuentran alterados, por lo que se piensa que los cambios histológicos producidos en la MFP son **reactivos y mediados por factores de crecimiento**. La fibrogénesis y la angiogénesis características de la MFP se producen a través de la liberación intramedular de varios factores de crecimiento procedentes de grandes megacariocitos displásicos con alta capacidad de proliferación, los cuales suelen agruparse cerca de los sinusoides. Los factores de crecimiento que suelen estar relacionados con estos

procesos son, entre otros, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento fibroblástico (FGF), factor de crecimiento vascular-endotelial (VEGF), factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) y algunos inhibidores de metaloproteasas. TGF- $\beta$  tiene propiedades angiogénicas y regula la síntesis de la matriz extramedular, además de tener otros efectos biológicos (en embriogénesis y carcinogénesis). Es sintetizado por los megacariocitos y almacenado en los gránulos  $\alpha$  de las plaquetas. Se ha observado que los niveles intraplaquetarios de TGF- $\beta$  se encuentran significativamente aumentados en pacientes con MFP y TE. Es por eso que de entre todos los factores mencionados podría tener un papel especialmente relevante en la MFP, dado que por sí solo tiene la capacidad de desencadenar las tres alteraciones principales medulares: fibrosis, osteoesclerosis y angiogénesis.

### Alteraciones genéticas

La patogénesis de la MFP parece estar relacionada, al menos en parte, con una mutación puntual del *gen janus kinase 2 (JAK2)*, localizado en el cromosoma 9p24. Esta mutación resulta de la sustitución del aminoácido valina por una fenilalanina en la posición 617 (V617F) del exón 14. *JAK2* es una proteína con actividad quinasa que forma parte de la vía de transducción de señales JAK-STAT, que usan los receptores de citoquinas tipo I (entre ellos la eritropoyetina, trombopoyetina y otros factores de crecimiento hematopoyéticos). La mutación altera constitutivamente la proteína, activándola de manera continuada, incluso en ausencia de unión del ligando al receptor, con lo que la vía queda activada permanentemente y esto produce un aumento de la proliferación celular. En lo que respecta a la MFP, esta mutación está asociada a mayores recuentos leucocitarios, historia de trombosis o prurito y menor necesidad de transfusiones sanguíneas.

Otra de las mutaciones característica de esta neoplasia está relacionada con el gen codificador del receptor de la trombopoyetina (*MPL*). Se han descrito diversas mutaciones relacionadas con el exón 10 de *MPL*, pero en el 75 % de los casos se produce una sustitución del aminoácido triptófano 515 por una lisina o arginina (W515L/K). En condiciones normales, el triptófano 515 es un aminoácido clave que forma parte del único dominio anfipático del receptor que lo previene de la activación espontánea. Las mutaciones descritas provocan una ganancia de función, permitiendo la dimerización del receptor en ausencia de ligando, lo que provoca una activación constitutiva de las vías de transducción JAK-STAT, RAS-MAPK y PI3K. Otras mutaciones relacionadas con el gen *MPL* son W515R, W515A, S505N.

También merece una mención especial las mutaciones relacionadas con el gen de la calreticulina (*CALR*), y aunque se han descrito muchas mutaciones relacionadas con este gen, la mayoría incluyen deleciones de 53 pares de bases o inserciones de 5 pares de bases en el exón 9. Esta mutación parece tener un papel como factor pronóstico más favorable en la MFP al presentar una mejor supervivencia global.

## Alteraciones citogenéticas

Aproximadamente un tercio de los pacientes con MFP presentan anomalías citogenéticas clonales. Al igual que sucede en otras patologías, estas alteraciones también tienen un importante papel como marcador pronóstico de la enfermedad. Así, de acuerdo a este criterio, podríamos definir un conjunto de **anomalías citogenéticas favorables** con una incidencia en alrededor del 27 % de los pacientes, que suelen comprender alteraciones como -13q, -20q, +1q, +9. Estos pacientes presentan una supervivencia media similar a aquellos con un cariotipo diploide normal. Por otra parte, podríamos definir un grupo de **alteraciones desfavorables** que son aquellas con un cariotipo complejo (3 o más alteraciones) o aquellos con al menos una de las siguientes alteraciones: +8,-7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, inv(3) o reordenamiento del 11q23.

## CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas dependen del estadio de la enfermedad. La historia natural de la MFP cursa con una fase inicial llamada **estadio prefibrótico**, caracterizado por una médula ósea hiper celular debido a una prominente proliferación de megacariocitos displásicos y granulocitos, que se acompaña de una mínima fibrosis reticulínica. Los hallazgos clínicos en este estadio son el reflejo de los cambios que se producen en la médula ósea, pudiendo aparecer alteraciones más o menos discretas en el hemograma tales como: ligera leucocitosis, trombocitosis moderada y anemia leve con o sin alteraciones morfológicas en los eritrocitos. En esta fase los pacientes suelen ser asintomáticos, o presentar signos y síntomas generales a medida que va aumentando la proliferación mieloide y se va desarrollando la anemia: palidez muco-cutánea, astenia, fatiga, febrícula, sudoración nocturna, prurito, adelgazamiento y caquexia.

Según se va desarrollando la enfermedad aparece una **fase avanzada** en la que se puede observar una fibrosis en grado 2-3 (ver Tabla 1) en la médula ósea, con reducción de la celularidad hematopoyética y la aparición de zonas con osteoesclerosis.

GRADO	DESCRIPCIÓN
MF-0	Fibras reticulares dispersas sin intersecciones, correspondientes a una médula ósea normal.
MF-1	Trama laxa de reticulina con algunas intersecciones, especialmente en áreas perivasculares.
MF-2	Incremento difuso y denso de fibras reticulínicas con extensas intersecciones, ocasionalmente con haces focales de colágeno y/o osteoesclerosis focal.
MF-3	Incremento extenso y difuso de reticulina con extensas intersecciones con haces gruesos de colágeno, frecuentemente asociados a osteoesclerosis significativa.

**Tabla 1:** Gradación de la fibrosis en la MFP.

Los signos y síntomas de la fase avanzada son consecuencia del aumento de la fibrosis medular y de la hematopoyesis extramedular, y son los siguientes: esplenomegalia (presente en más del 90 % de los pacientes), dolor en caso de infarto esplénico, edema de los miembros inferiores por compresión venosa, hepatomegalia (presente en 50-60 % de los pacientes), hipertensión portal, púrpura trombocitopénica, síntomas de anemia, dolor debido a la presencia de centros de hematopoyesis extramedular (sobre todo a nivel de la columna vertebral dorsal por compresión de la médula espinal), derrame pleural, varices esofágicas, sangrado, isquemia tisular, etc.

El índice más utilizado para evaluar el pronóstico del paciente es el International Prognostic Scoring System (IPSS) (Tabla 2). Fue desarrollado en 2009 para la valoración de los pacientes con MFP en el momento del diagnóstico. Se basa en cinco variables que definen cuatro categorías de riesgo:

FACTORES PRONÓSTICOS ADVERSOS	
Edad > 60 años	
Síntomas constitucionales	
Hemoglobina < 10 g/dL	
Leucocitos > 25 × 10 <sup>9</sup> /L	
Blastos en sangre periférica > 1%	

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO	SUPERVIVENCIA MEDIA (AÑOS)
0: bajo	11,3
1: intermedio-1	7,9
2: intermedio-2	4
≥ 3: alto	2,3

**Tabla 2:** Valoración pronóstica de los pacientes según escala IPSS.

Posteriormente han ido apareciendo nuevas versiones de esta escala de valoración pronóstica que ha ido añadiendo nuevas variables en la valoración del riesgo pronóstico, como la cifra de plaquetas, la dependencia transfusional y el cariotipo, como el International Dynamic Prognostic Scoring System: DIPSS y DIPSS-plus.

Entre las causas de muerte asociadas a MFP se incluye la progresión a leucemia aguda, que puede ocurrir en un 5-20 % de los pacientes. Sin embargo, la mayoría de las muertes son derivadas de la comorbilidad asociada, sobre todo de los eventos vasculares (fallo cardíaco o embolismo pulmonar), de la hematopoyesis extramedular (fallo hepático, fallo renal o hipertensión portal) y de las citopenias (infección o sangrado).

## PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO

La MFP constituye la neoplasia mieloproliferativa menos frecuente y se caracteriza por

fibrosis medular difusa, hematopoyesis extramedular, básicamente en hígado y bazo, y leucoeritroblastosis con anisopoiquilocitosis en sangre periférica. En la exploración física destaca la esplenomegalia en la mayoría de los pacientes, así como una hepatomegalia palpable.

### Estudio molecular

El descubrimiento de la mutación V617F del gen *JAK2* en los pacientes con PV, TE y MFP ha facilitado el diagnóstico de estas neoplasias. Esta mutación se ha encontrado en aproximadamente el 65 % de los pacientes con MFP, aunque también está muy relacionada con otras neoplasias mieloproliferativas Filadelfia negativas, ya que se asocia con un 95 % de pacientes con PV y con un 55 % de pacientes con TE. Las mutaciones de *CALR* aparecen en un 60 % de los pacientes que no tienen mutaciones para *JAK2* y *MPL*, mientras que la mutación *MPL* suele asociarse con un 10 % de pacientes con MFP.

Aunque menos frecuentes, también podemos encontrar otras mutaciones relacionadas con la MFP, tal como puede observarse en la Tabla 3.

MUTACIÓN	INCIDENCIA (%)
<i>TET2</i> ( <i>TET oncogene family member 2</i> )	17 %
<i>ASXL1</i> ( <i>Additional Sex Combs-Like 1</i> )	13 %
<i>EZH2</i> ( <i>Enhancer of zeste homolog 2</i> )	7 %
<i>DNMT3A</i> ( <i>DNA cytosine methyltransferase 3a</i> )	7 %
<i>SF3B1</i> ( <i>splicing factor 3B subunit 1</i> )	7 %
<i>CBL</i> ( <i>Casitas B-lineagelymphoma proto-oncogene</i> )	6 %
<i>IDH1/IDH2</i> ( <i>Isocitratedehydrogenase</i> )	4 %
<i>TP53</i> ( <i>Tumor protein p53</i> )	4 %

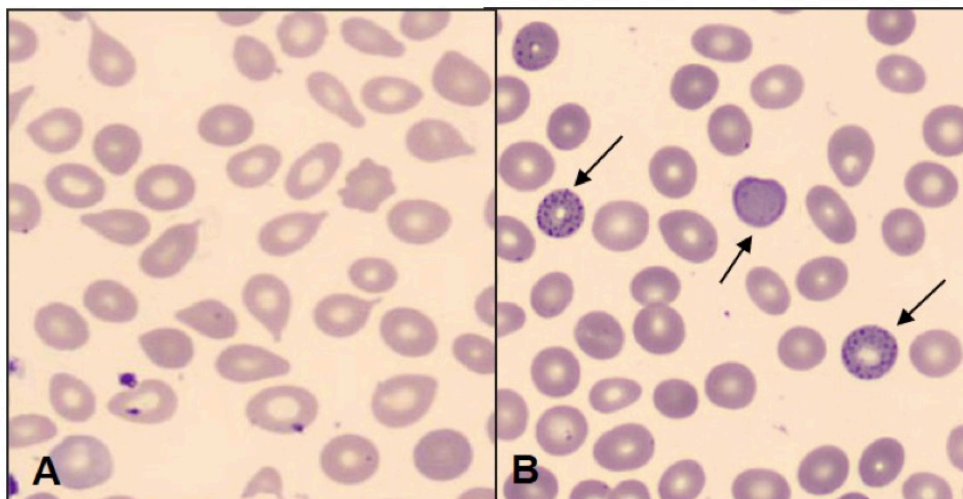
**Tabla 3:** Otras mutaciones encontradas en la MFP.

### FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA

La observación de la sangre periférica (SP) tiene una gran importancia para el diagnóstico de la MFP. El hallazgo más frecuente es la presencia de una anemia normocítica y normocrómica en un 80 % de los pacientes, cuyo origen está relacionado con una disminución en la producción medular, una eritropoyesis ineficaz y hemólisis por hiperesplenismo fundamentalmente.

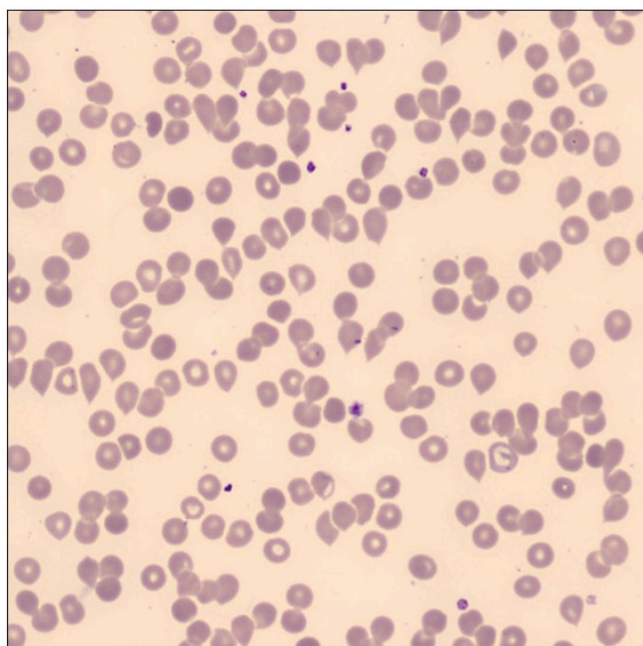
La observación del frotis de SP muestra una marcada policromasia, anisocitosis y poiquilocitosis, con especial abundancia de dacriocitos (Figura 1). Sin embargo, también es frecuente observar ovalocitos y eliptocitos, así como punteado basófilo y anillos de Cabot (Figura 1). Estas alteraciones en la morfología eritrocitaria de SP, muy especialmente la presencia de dacriocitos, orientan al diagnóstico morfológico de la MFP.





**Figura 1:** Presencia de dacriocitos (A), punteado basófilo y anillos de Cabot (B) en la mielofibrosis primaria.

Los dacriocitos son eritrocitos que presentan un lado redondo y un extremo alargado y delgado en forma de gota, es por eso que también son conocidos como hematíes en forma de lágrima. Es importante diferenciarlos de las células en forma de lágrima artificiales que se generan debido a una mala preparación del frotis de SP, donde normalmente todas estas células apuntan hacia un mismo punto en un mismo campo de visión (ver Figura 2).



**Figura 2:** Presencia de células en forma de lágrima artificiales debido a una mala preparación del frotis de sangre periférica.

La detección de dacriocitos en muestras de SP se puede dar desde formas individuales hasta un número aumentado de estas células en pacientes que presentan fibrosis medular y/o hematopoyesis extramedular. Una mayor frecuencia de la presencia de dacriocitos facilita su significación en el momento de realizar el diagnóstico diferencial. Esto es debido a que

es poco frecuente observar dacriocitos en pacientes sanos, en condiciones inflamatorias reactivas, anemias de enfermedades crónicas y otros tipos de anemia sin fibrosis medular. Por otro lado, los dacriocitos pueden ser una expresión de MFP y hematopoyesis extramedular.

Los dacriocitos son formas adquiridas después de que los eritrocitos atraviesen la médula ósea, debido a la existencia de una densa red de fibras de reticulina y colágeno, que impide la salida normal de éstos hacia la SP. Esta salida dificultosa hace que los eritrocitos se estiren superando los límites de deformidad de su membrana y no consigan recuperar su forma original.

El 75 % de los pacientes con MFP presentan un síndrome leucoeritroblástico, es decir, con presencia en SP de abundantes eritroblastos y células mieloides inmaduras circulantes, como mielocitos, metamielocitos y algún blasto. El número de eritroblastos circulantes puede llegar a alcanzar cifras superiores a 15 por cada 100 leucocitos, siendo la mayoría de ellos policromáticos y ortocromáticos. A veces puede observarse un recuento de blastos mieloides inferior al 5 %. La cifra de leucocitos es variable, siendo normal en la mayoría de los casos, aunque en un 25 % se puede apreciar leucopenia, o en un 9 % leucocitosis moderada, que no suele superar la cifra de  $30 \times 10^9/L$ .

La basofilia es frecuente, aunque no tan marcada como en la leucemia mieloide crónica. En estadios iniciales puede existir neutrofilia y trombocitosis, aunque más adelante se instaura una pancitopenia debido a la fibrosis medular. También es muy frecuente y característico las alteraciones morfológicas de las plaquetas circulantes, que incluyen anisocitosis marcada (plaquetas gigantes), alteraciones del contenido granular (plaquetas grises por pérdida de los gránulos), y la presencia de núcleos aislados de megacariocitos, micromegacariocitos o megacarioblastos circulantes. Diversas observaciones demuestran un papel importante de los megacariocitos en la patogenia de la MFP, ya que éstos pueden intervenir en la inhibición de la degradación del colágeno a nivel de médula ósea, con la síntesis del PDGF.

Además, algunos de los parámetros bioquímicos también están alterados, y se puede observar hiperuricemia, aumento de la LDH, la actividad de la fosfatasa alcalina granulocitaria (FAG) o vitamina B<sub>12</sub>.

## **Biopsia medular**

La evaluación de los hallazgos morfológicos en la biopsia de médula ósea es esencial en el proceso de diagnóstico de la MFP, ya que permite valorar la celularidad, la proliferación megacariocítica y granulocitaria e intensidad en el fracaso de la eritropoyesis. Es imprescindible demostrar mediante la biopsia de médula ósea la presencia de fibrosis de reticulina, colágeno u osteoesclerosis. A diferencia del aspirado medular, la biopsia permite también la evaluación del estroma medular, que es necesaria en todos los casos con sospecha de fibrosis medular.

La tinción de reticulina es la base para la cuantificación de fibrosis de médula ósea, que permite controlar la calidad de ésta evaluando las áreas perivasculares y las áreas con celu-



laridad hematopoyética. Es fundamental especificar la presencia o ausencia de osteoesclerosis y concretar la cantidad y la morfología de las trabéculas óseas.

Además, la realización de la biopsia medular proporciona información fundamental en la clasificación de varios procesos mieloproliferativos, especialmente en las neoplasias mieloproliferativas crónicas, como la MFP y estados avanzados de PV y TE. Con el objetivo último de realizar el diagnóstico diferencial de estas entidades, se ha querido estandarizar la evaluación de la biopsia medular con sistemas de gradación de la fibrosis y de la celularidad hematopoyética (ver Tabla 1).

Para concluir es importante saber que se deben integrar todos los datos clínicos, los hallazgos en sangre periférica y los de la biopsia de medula ósea, así como ciertos parámetros citogenéticos o moleculares para realizar un diagnóstico adecuado de las neoplasias mieloproliferativas (ver Tabla 4 y 5).

<b>MAYORES</b>
Biopsia de médula ósea: proliferación y atipia de megacariocitos, fibrosis colágena y/o reticulina*.
Ausencia de criterios de la OMS para PV, TE, LMC Ph+, SMD u otras NMP.
Mutación positiva para JAK2, CARL, MPL u otro marcador clonal (por ejemplo: ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1, etc.) o ausencia de fibrosis reactiva a otras patologías.
<b>MENORES</b>
Leucocitosis igual o superior a $11 \times 10^9/L$ .
Aumento LDH por encima del rango de normalidad.
Anemia no atribuible a otra comorbilidad.
Esplenomegalia palpable.
Leucoeritroblastosis en sangre periférica.
El diagnóstico de MFP requiere la presencia de los 3 criterios mayores y al menos 1 menor.
* Para el diagnóstico de estado pre-MFP se requiere que el grado de fibrosis no sea superior a 1 y aumento de la celularidad medular.

**Tabla 4:** Criterios diagnósticos de la OMS 2016 para la mielofibrosis primaria.

<b>MAYORES</b>
Diagnóstico previo de PV o TE* (según los criterios de la OMS)
Fibrosis medular**
<b>MENORES</b>
Anemia
Síndrome leucoeritroblástico
Aumento $\geq 5$ cm de la esplenomegalia previa o aparición de esplenomegalia palpable
Aparición de $\geq 1$ síntomas constitucionales***
* La MFP post-TE además presenta como criterio diagnóstico adicional el aumento de LDH
** Fibrosis medular de grado 2-3
*** $> 10$ % de pérdida de peso en 6 meses, sudación nocturna, fiebre no explicable ( $>37,5$ °C)

**Tabla 5:** Criterios diagnósticos de la OMS 2016 para la mielofibrosis primaria post policitemia vera y post trombocitemia esencial.

## TRATAMIENTO

El tratamiento convencional de la MFP está dirigido según los síntomas que presenta el paciente. Generalmente, el 50 % de los pacientes con MFP presentan anemia. Es por eso que antes de empezar la terapia transfusional se debe tratar cualquier déficit de factores o circunstancia clínica que contribuya a la anemia, teniendo en cuenta que el fenotipo eritrocitario sea lo más ajustado posible al receptor y siempre valorando el tratamiento quelante del hierro en pacientes sometidos a transfusiones periódicas.

Además, existen agentes estimuladores de la eritropoyesis, como la **eritropoyetina recombinante**, que ayudan a regular la producción de glóbulos rojos. Su dosis recomendada es de 10.000 UI tres veces/semana, duplicando la dosis tras 4-8 semanas si no hay respuesta. Sin embargo, la respuesta para los síntomas relacionados con la anemia ha sido limitada en pacientes con MFP. Otros agentes estimuladores son la **darbepoetina**, el **danazol**, glucocorticoides como la **prednisona** e inmunomoduladores como la **talidomida** y la **lenalidomida**.

El **Ruxolitinib** es un potente inhibidor selectivo de las quinasas JAK1 y JAK2, inhibiendo la vía de señalización JAK-STAT y, así, la proliferación celular. Es un fármaco indicado para el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes con MFP, MFP post PV o MFP post TE. La dosis inicial se determina según el recuento basal de plaquetas, y se puede modificar en base a su seguridad y eficacia.

La **hidroxiurea** se utiliza para reducir los síntomas de la MFP, así como los recuentos elevados de plaquetas y glóbulos blancos, esplenomegalia, sudoraciones nocturnas y disminución del peso. La **esplenectomía** es una alternativa terapéutica paliativa para tratar la esplenomegalia. Puede suponer un elevado riesgo de complicaciones derivadas del propio procedimiento quirúrgico, riesgo de infecciones y una mayor progresión de la enfermedad, derivando en algunos casos en hepatomegalia por metaplasia hepática. Antes de la operación siempre debe evaluarse los beneficios y riesgos del paciente, ya que podría llegar a suponer la independencia transfusional y la mejoría de la trombocitopenia. La **radioterapia** es otra terapia que puede ser útil para pacientes con esplenomegalia, dolor en los huesos y tumores extramedulares.

El único tratamiento potencialmente curativo para los pacientes con MFP es el **trasplante alogénico de progenitores hematopoyético**, que permite la posibilidad de lograr un implante duradero, revertir la fibrosis y proporcionar respuestas hematológicas y moleculares completas. Sin embargo, también conlleva un alto riesgo de efectos secundarios y una elevada toxicidad potencialmente mortales (del 30 %) para la mayoría de pacientes con MFP. Esto es debido a que la mayoría de los pacientes con MFP son de edad avanzada y a menudo presentan otros problemas médicos, así como también tienen más probabilidades de presentar complicaciones causadas por el tratamiento y una menor tolerancia a los efectos acumulativos de la quimioterapia intensiva y la radioterapia necesarias antes del trasplante. Por este motivo se ha desarrollado un alotrasplante de células madre de intensidad

reducida, donde se disminuye la dosis de quimioterapia o radioterapia, y ha demostrado obtener mejores resultados en pacientes de edad avanzada o con muchas complicaciones médicas.

## RESUMEN

- La MFP es una neoplasia mieloproliferativa crónica Filadelfia negativa. Dentro de este grupo también se encuentran la PV y TE, entidades con las que comparten muchas características. Un porcentaje significativo de pacientes con PV y TE acaban desarrollando mielofibrosis.
- La MFP es producida por una alteración clonal de una célula hematopoyética pluripotencial. Los signos característicos de la MFP son la fibrosis medular y la hematopoyesis extramedular.
- Es una enfermedad muy heterogénea en cuanto a clínica, evolución y tratamiento. Generalmente cursa con anemia progresiva, hepatoesplenomegalia marcada y síntomas constitucionales.
- En sangre periférica destaca la existencia de anemia, con dacriocitos (hematíes en lágrima) y elementos inmaduros de las series mieloide y eritroide (reacción leucoeritroblástica).
- La histología de la médula ósea es hipocelular, a veces normo o hiper celular, con aumento de megacariocitos displásicos y un grado variable de fibrosis reticulínica o colágena, osteoesclerosis y neoangiogénesis.
- La mutación más frecuentemente asociada a MFP es *JAK2/V617F*. Otras mutaciones asociadas a esta enfermedad son *MPL* y *CALR*.
- Los tratamientos farmacológicos habitualmente utilizados no alteran la historia natural de la enfermedad. Por lo tanto, estos tratamientos son sólo paliativos y tienen como objetivo mejorar las citopenias, la hematopoyesis extramedular y los síntomas constitucionales. El único tratamiento potencialmente curativo es el trasplante de médula ósea en un grupo muy acotado de pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

**Arber, DA., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J. et al.** (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasm and acute leukemia. *Blood*, 127(20):2391-2405.

**Arellano, E.** (2015). Diagnóstico diferencial de las neoplasias mieloproliferativas. In *IX Curso de Citología de Sangre Periférica*. Barcelona: Aula Clínic.

**Arellano, E.** (2016). Aspectos clínicos y biológicos de las neoplasias mieloproliferativas. In *XX Curso de Citología de Sangre Periférica*. Barcelona, 11 - 14 de abril: Aula Clínic.

**Bellucci, S., Michiels, J.J.** (2006). The Role of JAK2 V617F Mutation, Spontaneous Erythropoiesis and Megakaryocytopoiesis, Hypersensitive Platelets, Activated Leukocytes, and Endothelial Cells in the Etiology of Thrombotic Manifestations in Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. *SeminThrombHemost*, 32, 381-98.

**Cervantes, F., Dupriez, B., Pereira, A. et al.** New prognostic scoring system for primary myelofibrosis base on a study of the Internacional Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009;113(13):2895-2901.

**Cervantes, F.** (2011). How I treat splenomegaly in myelofibrosis. *Bloodcancerjournal*, 1(10), e37.

**Constantino, B.** (2015). Reporting and grading of abnormal red blood cell morphology. *International JournalofLaboratoryHematology*, 37, 1 – 7.

**García, C.G., Vera, C.F., Blanquer, M.B., Jiménez, J.M.** (2012). Síndromes mieloproliferativos. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada acreditado*, 11(21), 1289-1297.

**Campuzano, G.** (2008). Utilidad Clínica del Extendido de Sangre Periférica: los eritrocitos. Módulo 1: *La Clínica y El Laboratorio*, (5), 311–357. Retrieved from <http://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2008/myl087-8b.pdf>

**Merino, A.** (2005). Síndromes mieloproliferativos crónicos. In *Manual de Citología de Sangre Periférica* (pp. 143 – 156). Madrid: Acción Médica.

**Merino, A.** (2013). Neoplasias Mieloproliferativas. In *Programa de formación continuada a distancia* (pp. 1 – 12). Madrid: Asociación Española de Farmacéuticos Analistas.

**Mesa, RA., Niblackm, J., Wadleigh, M. et al.** The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): an international Internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer* 2007;109:68-76.

**Odile, M., Metha, J., Fryzec, J. et al.** Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia a polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol* 2014;92:289-297

**Tam, CS., Abruzzo, LV., Lin, KI. et al.** The role of cytogenetics abnormalities as a prognostic marker in primary myelofibrosis: Applicability at the time of diagnosis and later during disease course. *Blood* 2009;113(18):4171-4178.

**Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, et al.** CARL vs JAK2 vs MPL-mutated or triple negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons. *Leukemia* 2014;28(7):1472-7.

**Tefferi, A.** (2000). Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *New England Journal of Medicine*, 342(17), 1255-1265.

**Tefferi, A.** (2005). Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Journal of Clinical Oncology*, 23(33), 8520-8530.

**Tefferi, A.** (2012). JAK inhibitors for myeloproliferativa neoplasms: clarifying facts from myths. *Blood*, 119, 2721-2730.

---

## EDUCACIÓN CONTINUADA EL EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi, N. Giménez, A. Merino, A. Peña, N. Rico (*Presidenta*), M. Rodríguez, T. Rodríguez, P. Rodríguez, C. Sánchez, M. Serrando, MC. Villà, JA. Wong.

ISBN 978-84-09-02925-9 – Febrero 2019 (recibido para publicación Junio 2018)