

Caso clínico



- Varón de 31 años. No antec. médicos ni factores de riesgo CVS.
- **Marzo 2003:** estudio trombocitosis en sujeto asintomático.
- **Examen físico:** normal.
- **Analítica:** Hb 14.5 g/dL, leucocitos $14 \times 10^9/L$ (sin blastos), plaquetas $711 \times 10^9/L$. LDH 767 U/L.
- **Frotis SP:** sin alteraciones.
- **BMO:** compatible con síndrome mieloproliferativo crónico tipo trombocitemia. Fibrosis reticulínica multifocal de grado 2.
- **DIAGNOSTICO:** compatible con **TROMBOCITEMIA ESENCIAL**

Evolución

- **Marzo 2003:** Inicia tto. con AAS.
- **Mayo 2010:**
 - **SP:** plaquetas $483 \times 10^9/L$. Dismorfia plaquetar. Dacriocitosis.
 - Mutación *JAK2* y *MPL* negativas.
- **Noviembre 2010:**
 - Polo esplénico palpable
 - **SP:** plaquetas $364 \times 10^9/L$. Dacriocitosis.
- **Junio 2012:** asintomático.
 - **EF:** esplenomegalia de 4 cm por debajo del reborde costal.
 - **Analítica:** Hb 13.8 g/dL, leucocitos $13 \times 10^9/L$ (metamielocitos 3%, blastos 0%), plaquetas $416 \times 10^9/L$. Eritroblastosis. LDH 1172 UI/L.
 - **BMO:** hiperplasia granulocítica y megacariocítica. Displasia megacariocítica. Fibrosis reticulínica difusa, sin fibrosis colágena ni neoformación ósea.
 - **Citogenética MO:** cariotipo normal.
 - **Estudio molecular (posterior):** mutación tipo 1 del gen *CALR*.

¿Cuál de los siguientes no es un criterio diagnóstico (OMS 2016) de mielofibrosis post-TE?

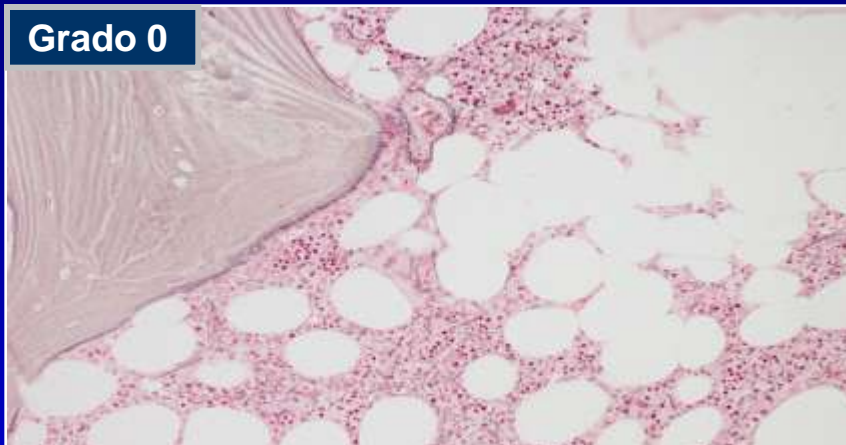
- A. LDH sérica elevada.
- B. Síndrome leucoeritroblástico.
- C. Fibrosis medular de grado 2-3 (OMS).
- D. Dacriocitosis.

MF post-PV		MF post-TE
1- Diagnóstico previo de PV (según criterios OMS) y 2- Fibrosis medular*	Criterios obligatorios	1- Diagnóstico previo de TE (según criterios OMS) y 2- Fibrosis medular*
+		+
Anemia**	Criterios adicionales: se requieren ≥ 2	Anemia**
Síndrome leucoeritroblástico		Síndrome leucoeritroblástico
Aumento ≥ 5 cm de la esplenomegalia previa o aparición de esplenomegalia palpable		Aumento ≥ 5 cm de la esplenomegalia previa o aparición de esplenomegalia palpable
Aparición de ≥ 1 síntomas constitucionales***		Aparición de ≥ 1 síntomas constitucionales***
** o pérdida mantenida de requerimiento terapéutico citorrductor o sangrías		Aumento de LDH
		** disminución Hb ≥ 2 g/dL de la cifra basal

* Fibrosis medular de grado 2-3 (en escala 0-3) o grado 3-4 (en escala 0-4)

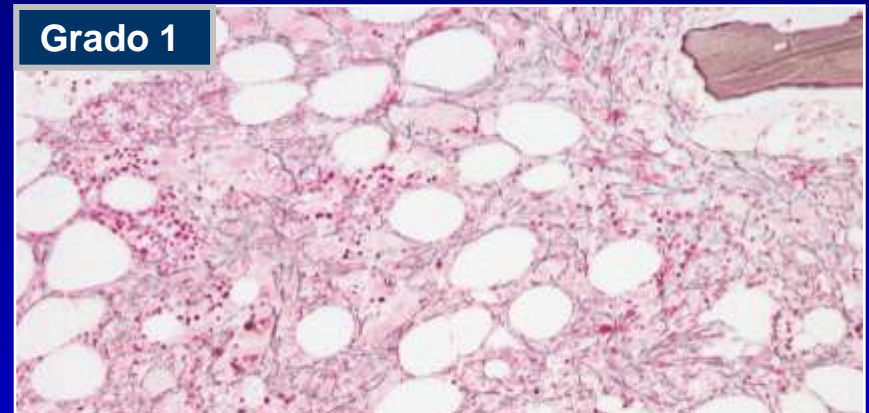
*** > 10% de pérdida de peso en 6 meses, sudación nocturna, fiebre no explicable (>37,5°C)

Gradación de la fibrosis medular (OMS)



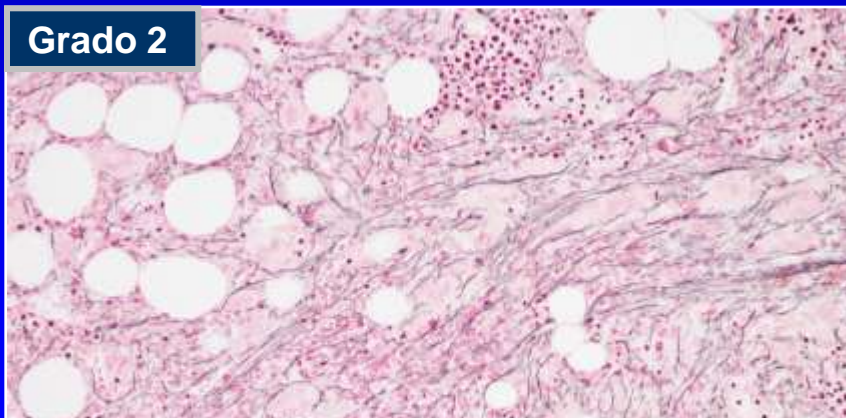
Grado 0

Reticulina lineal dispersa sin intersecciones



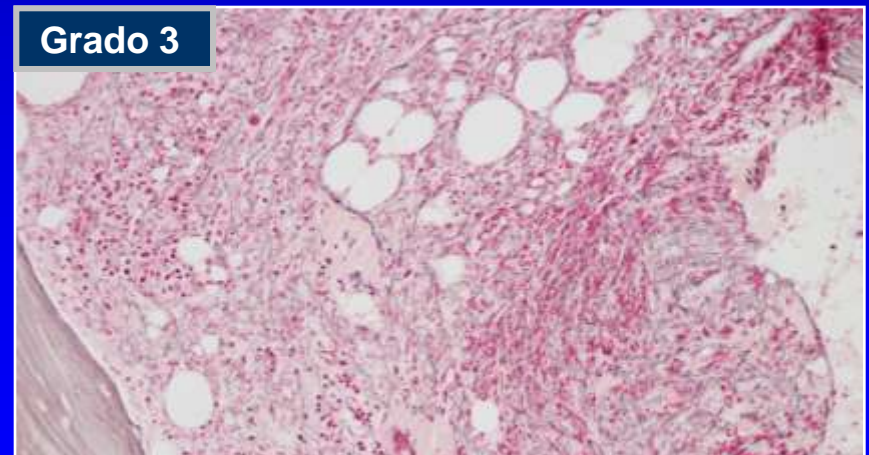
Grado 1

Reticulina laxa con muchas intersecciones, principalmente a nivel perivascular



Grado 2

Aumento difuso y denso de reticulina con amplias intersecciones, ocasionalmente con bandas focales de fibras gruesas (colágeno), y/o osteosclerosis focal



Grado 3

Aumento difuso y denso de reticulina con amplias intersecciones y haces de fibras gruesas (colágeno), por lo general con osteosclerosis

Concordancia en el grado de fibrosis entre laboratorio local y revisión centralizada

Country of origin	Central versus local grade				
	Lower grade by central review		Concordant	Higher grade by central review	
	-2 grades	-1 grade	0 grades	+1 grade	+2 grades
Australia, n = 24					
Austria, n = 2					
Belgium, n = 11					
Brazil, n = 6					
Canada, n = 11					
France, n = 31					
Germany, n = 12					
Hungary, n = 16					
Ireland, n = 5					
Israel, n = 18					
Italy, n = 43					
Lithuania, n = 22					
Poland, n = 24					
Portugal, n = 19					
Republic of Korea, n = 12					
Romania, n = 15					
Russia, n = 29					
Singapore, n = 21	1	5	20	4	
South Africa, n = 7		10	8	2	
Spain, n = 3		1	4	2	
Sweden, n = 5		1	2		
Taiwan, n = 1		2	3		
United Kingdom, n = 40		1			
United States, n = 202	1	12	21	6	
Total, n = 579	12	70	100	10	1
	21	143	323	87	5
	3.6%	24.7%	55.8%	15.0%	0.9%

All trials (n = 579)^a

Grade 0	7/18 (40%)
Grade 1	30/82 (37%)
Grade 2	90/208 (43%)
Grade 3	196/271 (72%)

Criteria diagnósticos de MF en pacientes con TE/PV y fibrosis medular grado 1 (OMS)

MPN type (with 1+ fibrosis)	Number and type of IWG-MRT diagnostic criteria	Number of patients whom meet criteria
PV		27 patients
2 criteria	-Symptoms/anemia -Anemia/leukoerythroblastosis -Anemia/splenomegaly -Symptoms/leukoerythroblastosis -Leukoerythroblastosis/splenomegaly	=5 patients =3 patients =3 patients =2 patients =1 patient Total: 14 (52%)
3 criteria	-Symptoms/leukoerythroblastosis/splenomegaly -Symptoms/anemia/splenomegaly -Symptoms/anemia/leukoerythroblastosis	=3 patients =2 patients =2 patients Total: 7 (26%)
4 criteria	-Symptoms/anemia/leukoerythroblastosis/splenomegaly	=6 patients Total: 6 (22%)
ET		11 patients
2 criteria	-Symptoms/anemia -Anemia/leukoerythroblastosis	=6 patients =2 patients Total: 8 (72%)
3 criteria	-Symptoms/anemia/leukoerythroblastosis	=2 patients Total: 2 (18%)
4 criteria	-Symptoms/anemia/leukoerythroblastosis/splenomegaly	=1 patient Total: 1(9%)

66% (38/58) cumplían criterios de MF excepto por el grado de fibrosis

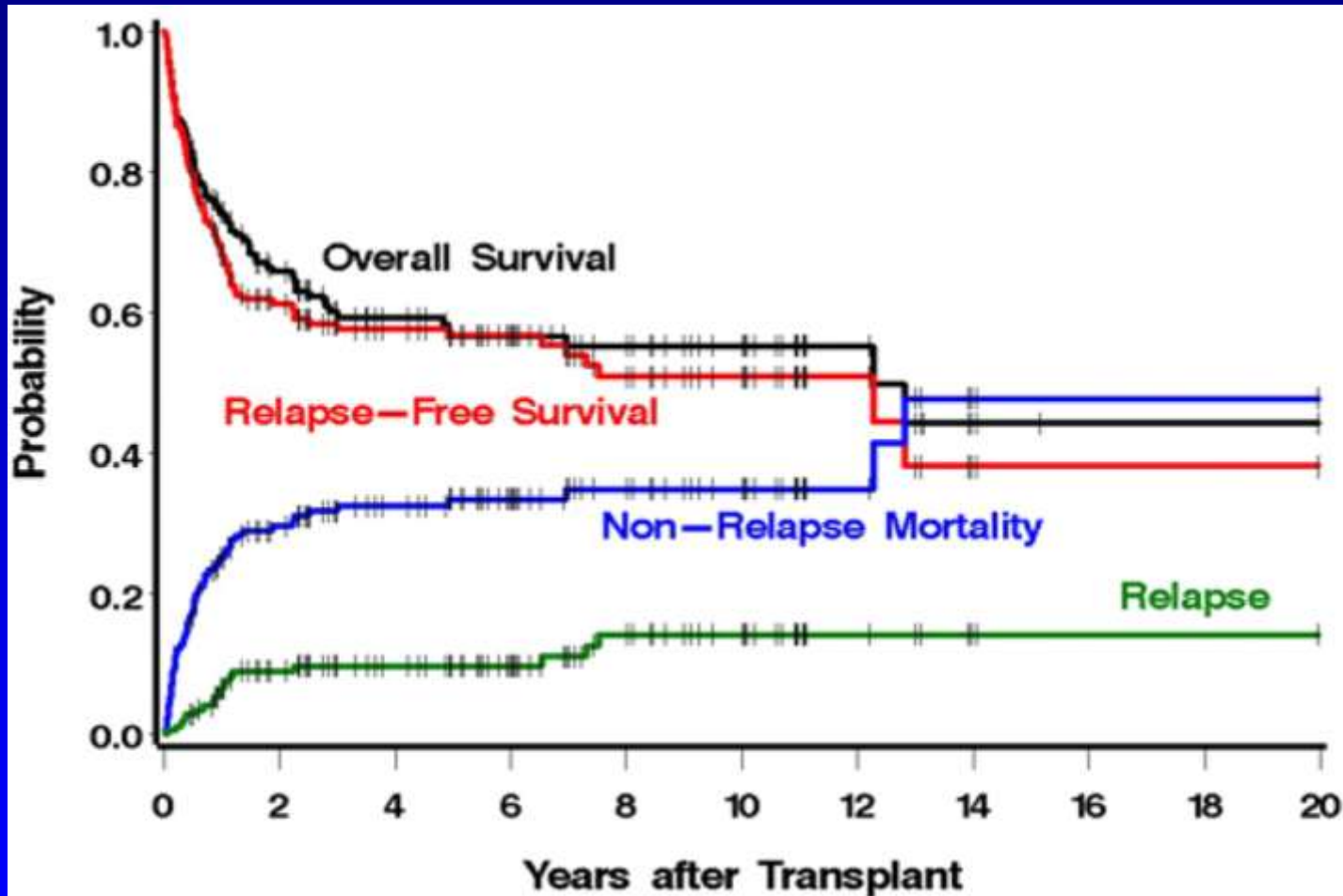
Diagnóstico

Mielofibrosis post-TE

- Edad 40 años / Asintomático / Esplenomegalia 4 cm
- Hb normal / leucocitos $13 \times 10^9/L$ (blastos 0%) / Plaquetas $416 \times 10^9/L$
- Cariotipo normal / Mutación *CALR* tipo 1.

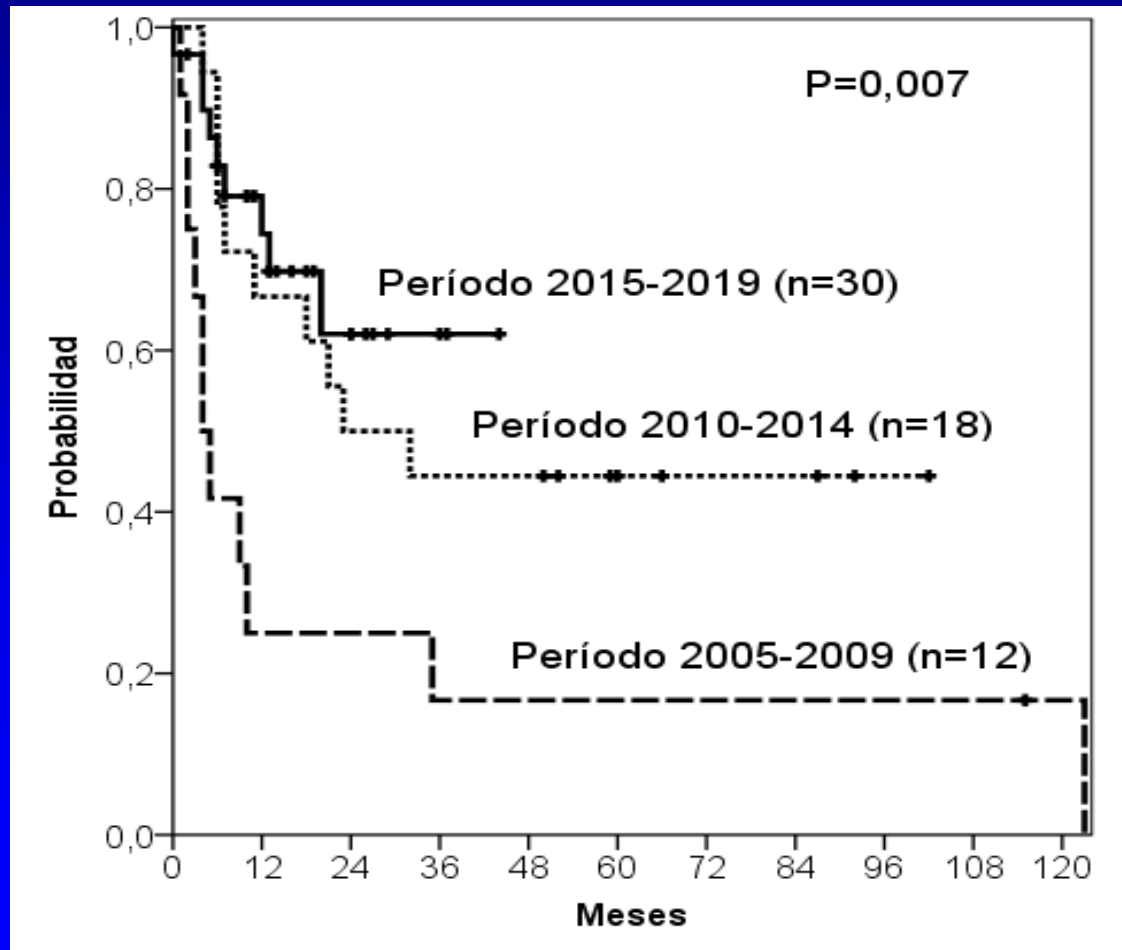
¿Es este paciente candidato a trasplante alogénico?

Trasplante alogénico en mielofibrosis

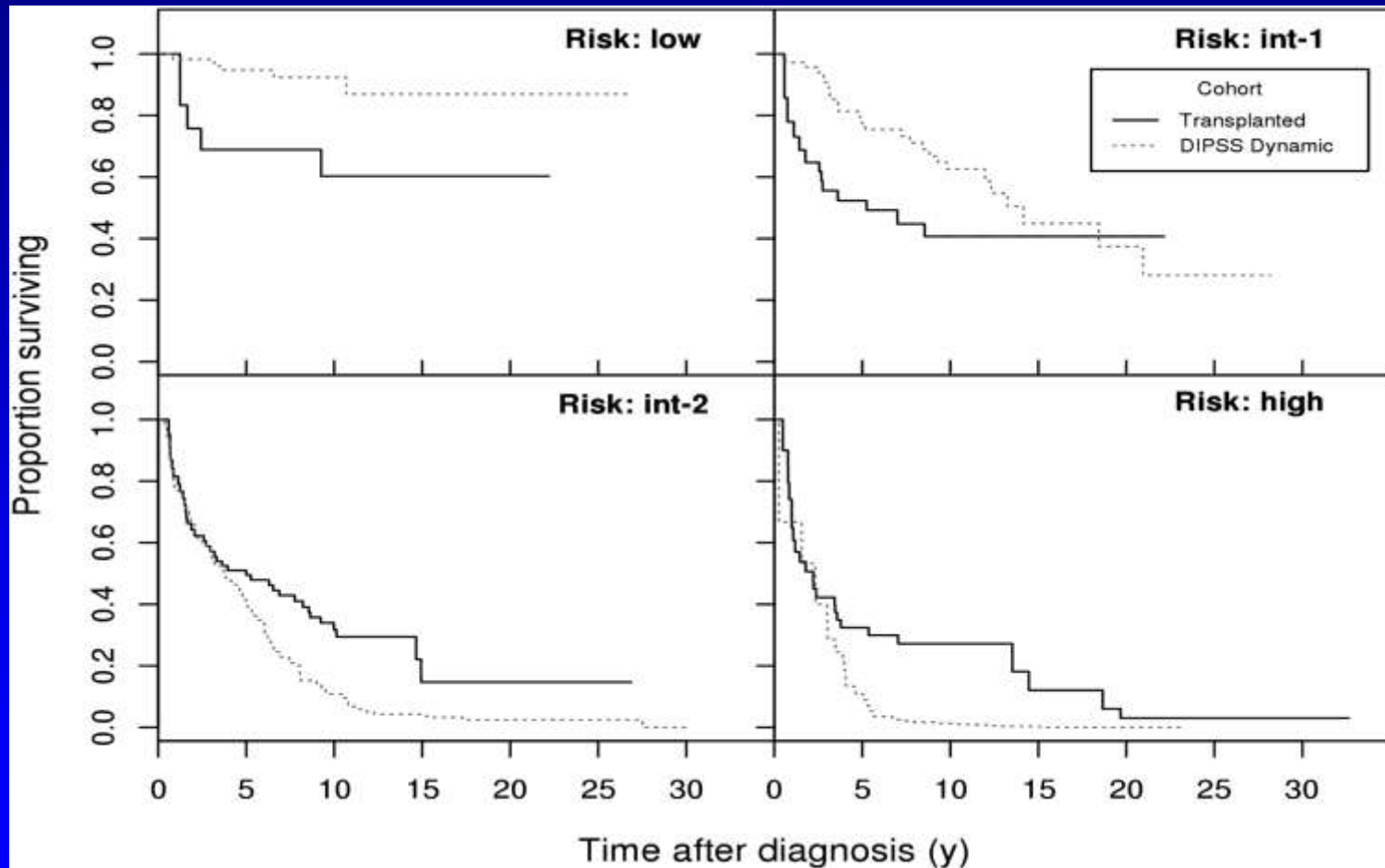


Trasplante alogénico en mielofibrosis

Experiencia de 4 centros españoles



Trasplante vs No trasplante: SRV según el DIPSS (<65 años)



Aproximación terapéutica (dinámica)

Riesgo MF ↔ Riesgo TPH

MF alto riesgo*



Trasplante alogénico

MF bajo riesgo



Tto. convencional o experimental
TPH si aparecen fact. desfavorables

***Edad <70 años y riesgo intermedio-2/alto**

A considerar en edad <65 años y riesgo intermedio-1 si:

- Dependencia transfusional refractaria a tto. convencional
- Blastos >2%
- Citogenética/perfil molecular desfavorable

MFP: modelos pronósticos convencionales

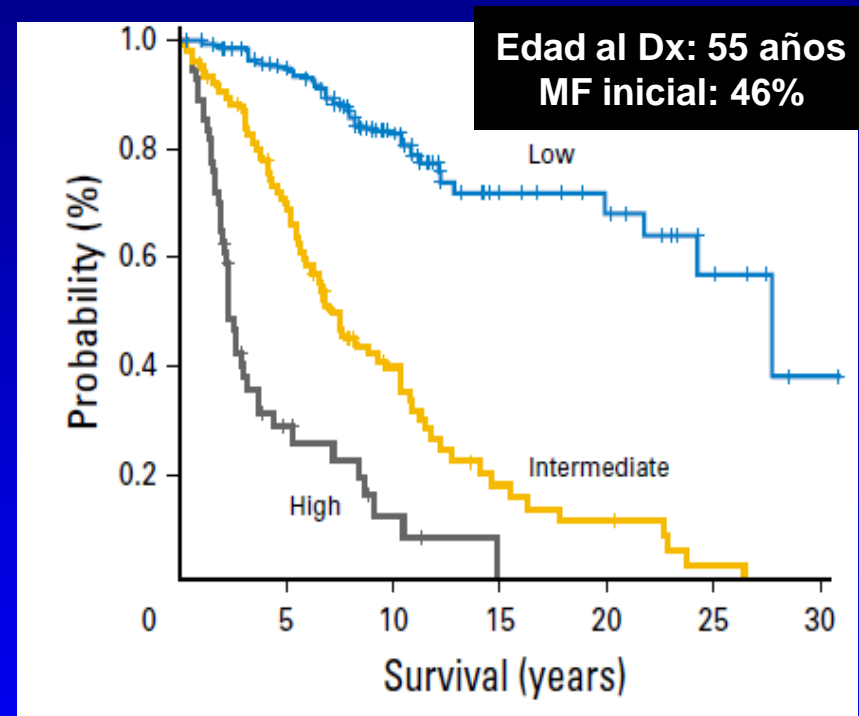
Variable	IPSS	DIPSS	DIPSS-plus
Age >65 y	✓	✓	✓
Constitutional symptoms	✓	✓	✓
Hemoglobin <10 g/dL	✓	✓	✓
Leukocyte count >25x10 ⁹ /L	✓	✓	✓
Circulating blasts ≥1%	✓	✓	✓
Platelet count <100x10 ⁹ /L			✓
RBC transfusion need			✓
Unfavorable karyotype +8,-7/7q-,i(17q),inv(3), -5/5q-,12p-, 11q23 rearr.			✓
	1 point each	1 point each but Hb=2	1 point each

Cervantes et al. Blood. 2009;113:2895-901.
 Passamonti et al. Blood. 2010; 115:1703-8.
 Gangat et al. JCO. 2010; on line Dec 13.

Indice pronóstico para la MFP: MIPSS70

Factor de riesgo	Puntos
Sínt. constitucionales	1
Hb < 10 g/dL	1
Blastos SP \geq 2%	1
Fibrosis MO \geq 2	1
Ausencia CALR tipo 1	1
Mutación alto riesgo*	1
WBC > 25 x 10 ⁹ /L	2
Plaquetas < 100 x 10 ⁹ /L	2
Mut. alto riesgo* \geq 2	2

*ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1/2



Risk	Score	No. cases (%)	Median SRV (yr)
Low	0-1	238 (49%)	27.7
Interm	2-4	198 (40%)	7.1
High	\geq 5	54 (11%)	2.3

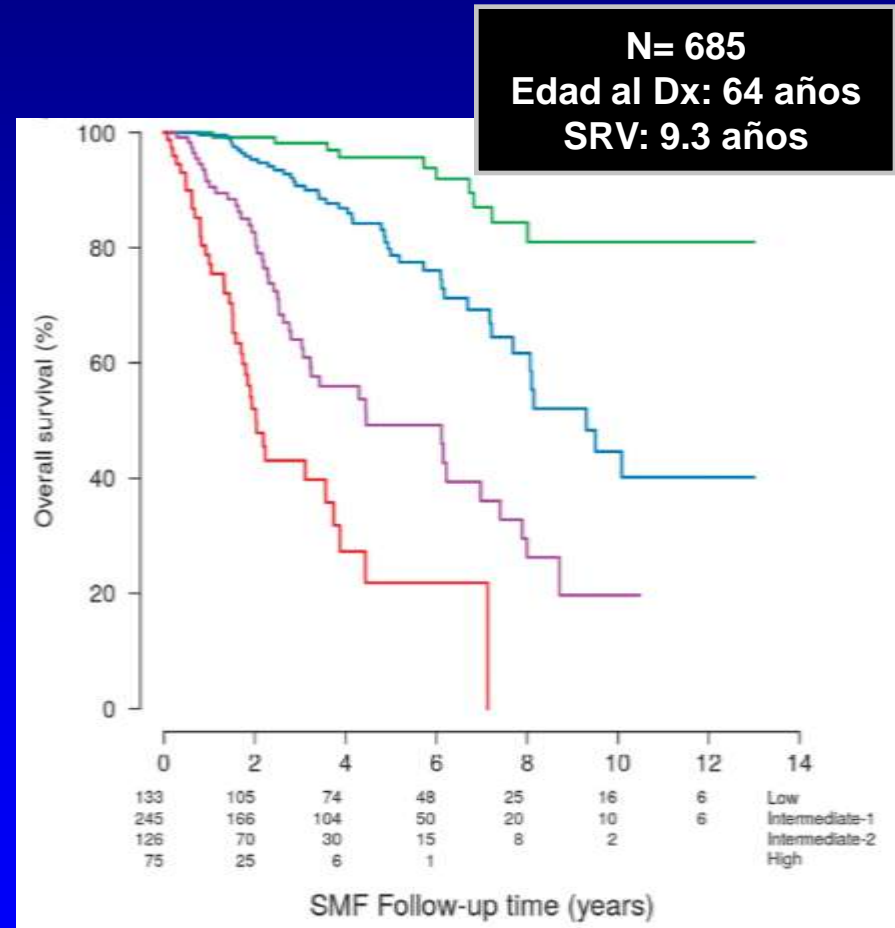
<http://www.mipss70score.it/>

Guglielmelli P et al, JCO 2018;36(4):310-8

Indice pronóstico para la MF post-TE/PV: MYSEC-PM

Factor de riesgo	Puntos
Sínt. constitucionales	1
Plaquetas < 150 x 10 ⁹ /L	1
Hb < 11 g/dL	2
Blastos SP ≥ 3%	2
CALR-negativa	2
Edad	0.15/año

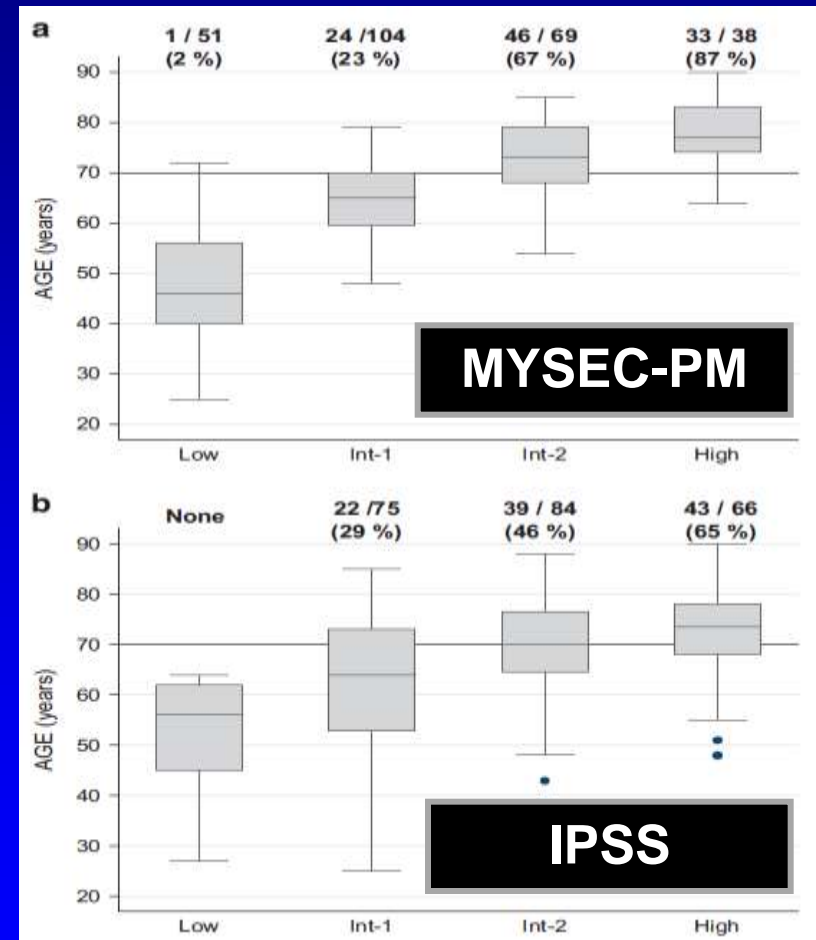
Grupo riesgo	Casos (%)	Mediana SRV (años)
Bajo	23	NA
Int-1	42	9.3
Int-2	22	4.4
Alto	13	2



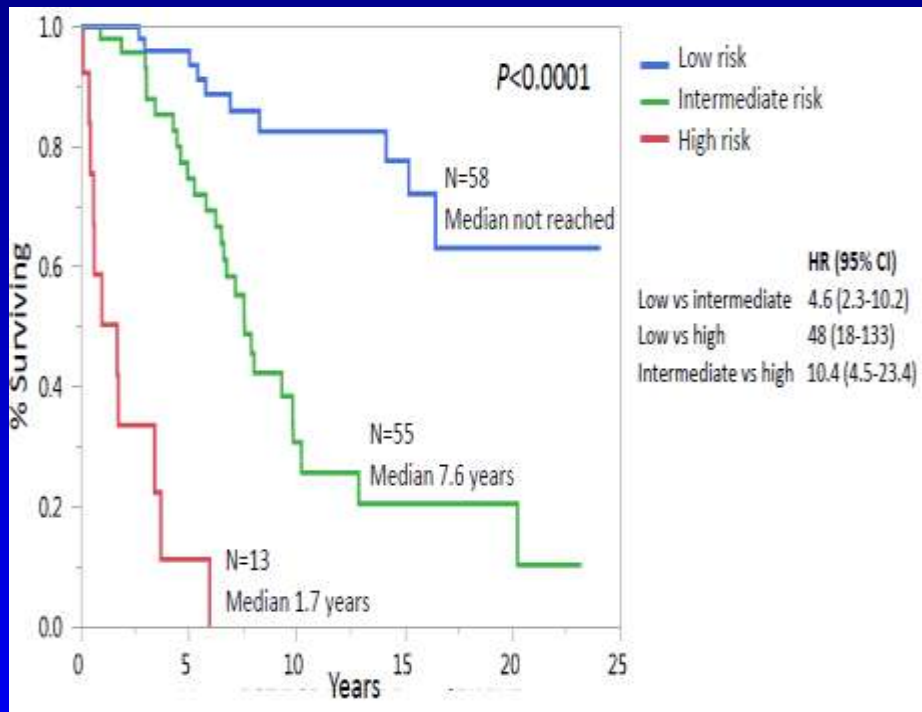
Evaluación del MYSEC-PM en 262 pacientes con MF secundaria

Edad al Dx: 68 años
Mediana SRV: 7 años

Risk category	No. of patients (% of total)	Median survival, year (95% CI)	Hazard ratio ^a (95% CI)	P
<i>IPSS</i>				
Low	37 (14)	NR	5 (1.2–21.4)	0.008
Intermediate-1	75 (29)	10.6	2.2 (1.2–3.9)	0.005
Intermediate-2	84 (32)	4.9	1.4 (0.9–2.3)	0.12
High	66 (25)	3.1		
<i>MYSEC-PM</i>				
Low	51 (19)	NR	5.9 (1.8–19.4)	0.0002
Intermediate-1	104 (40)	9.3	2.4 (1.5–4.1)	0.0007
Intermediate-2	69 (26)	3.4	2.3 (1.3–3.95)	0.003
High	38 (15)	1.7		



Estratificación pronóstica para la MFP y MF post-TE CALR tipo 1



Factor de riesgo	Puntos
Edad >70 años	1
Sint. constitucional	1
Blastos SP \geq 2%	2
Anemia moderada/severa según sexo*	3
Cariotipo muy desfavorable**	4

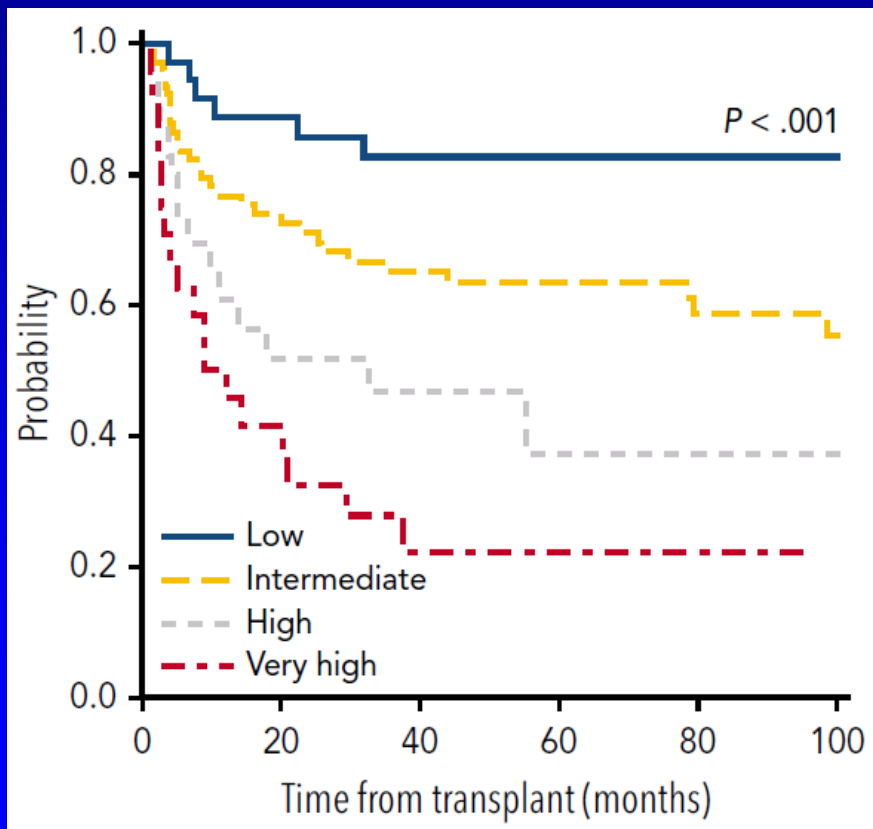
Grupo riesgo	Puntos
Bajo	0-1
Intermedio	2-5
Alto	6-11

*Hb < 11 g/dL en ♂, Hb < 10 g/dL en ♀

****Muy alto riesgo:** -7, i(17q), inv(3)/3q21, 12p-, 11q-, +21, trisomías autosómicas \neq +8/+9

Myelofibrosis Transplant Scoring System (MTSS)

N= 361 (MFP 72%). SRV a 5 años: 58%

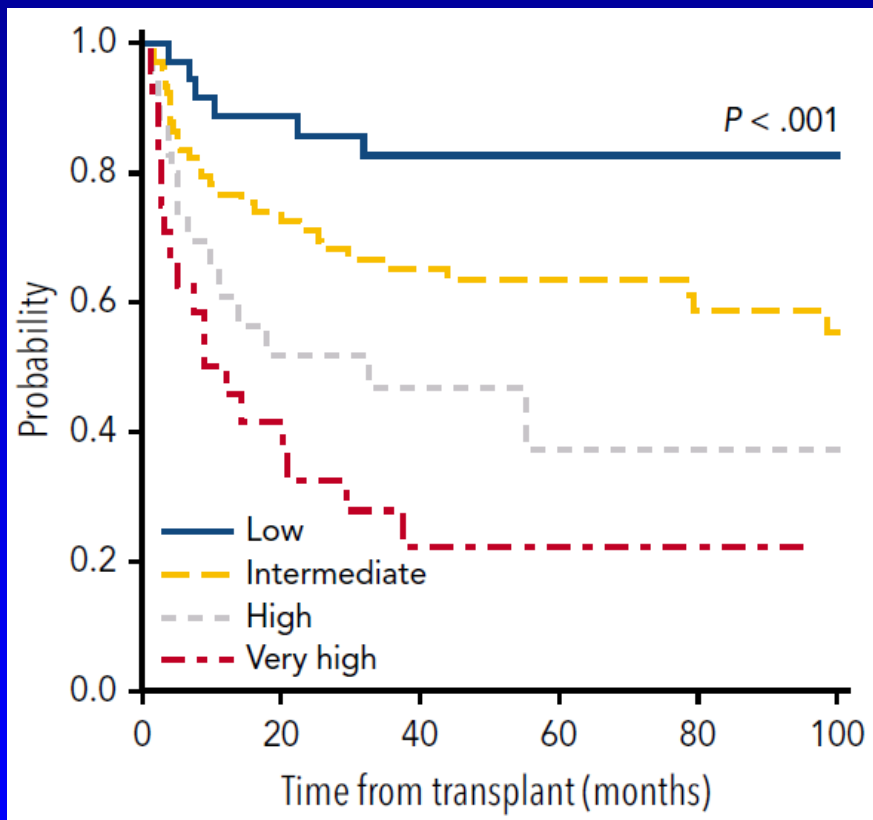


Factor de riesgo	Puntos
Edad \geq 57	1
Karnofsky < 90%	1
Leucocitos > 25 x 10 ⁹ /L	1
Plaquetas < 150 x 10 ⁹ /L	1
Mutación ASXL1	1
JAK2+/triple negativos	2
Donante no fam mismatch	2

Riesgo	Score	SRV (5 años)
Bajo	0-2	83%
Intermedio	3-4	64%
Alto	5	37%
Muy alto	> 5	22%

Myelofibrosis Transplant Scoring System (MTSS)

N= 361 (MFP 72%). SRV a 5 años: 58%



DIPSS*	
Low	23 (9)
Intermediate 1	80 (31)
Intermediate 2	120 (46)
High	37 (14)
MIPSS*	
Low	4 (1)
Intermediate	88 (34)
High	168 (65)
MYSEC-PM†	
Low	24 (24)
Intermediate 1	39 (38)
Intermediate 2	25 (25)
High	13 (13)

* MFP solo / † MFS solo

Proporción de pacientes con MF sometidos a trasplante alogénico

IPSS (grupo riesgo)	Edad \leq 70 (n=521)	SRV mediana (años)
Bajo	108 (21%)	NA
Intermedio-1	156 (30%)	10.6
Intermedio-2	159 (30%)	6.6
Alto	98 (19%)	3.7

Edad \leq 70 años
y
grupo riesgo Int-2/alto



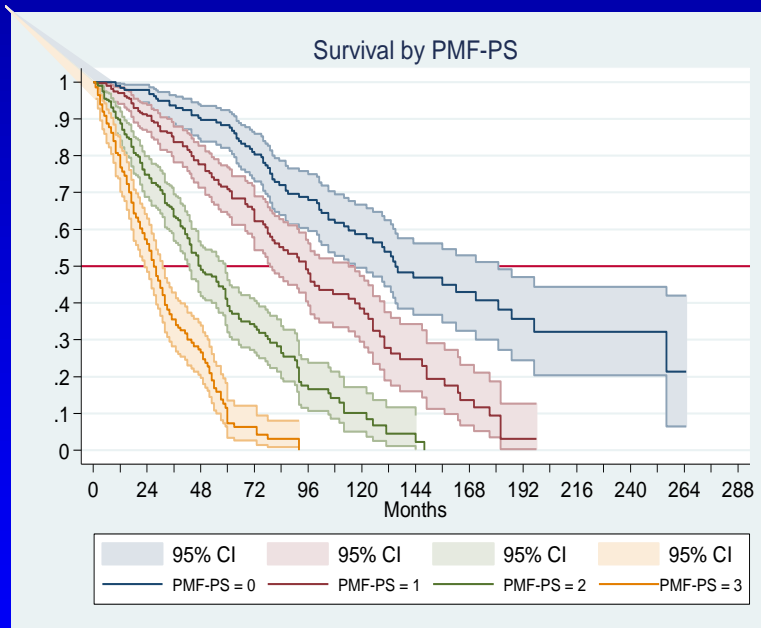
Seguimiento ~3 años

Alo-TPH
43/257 (17%)

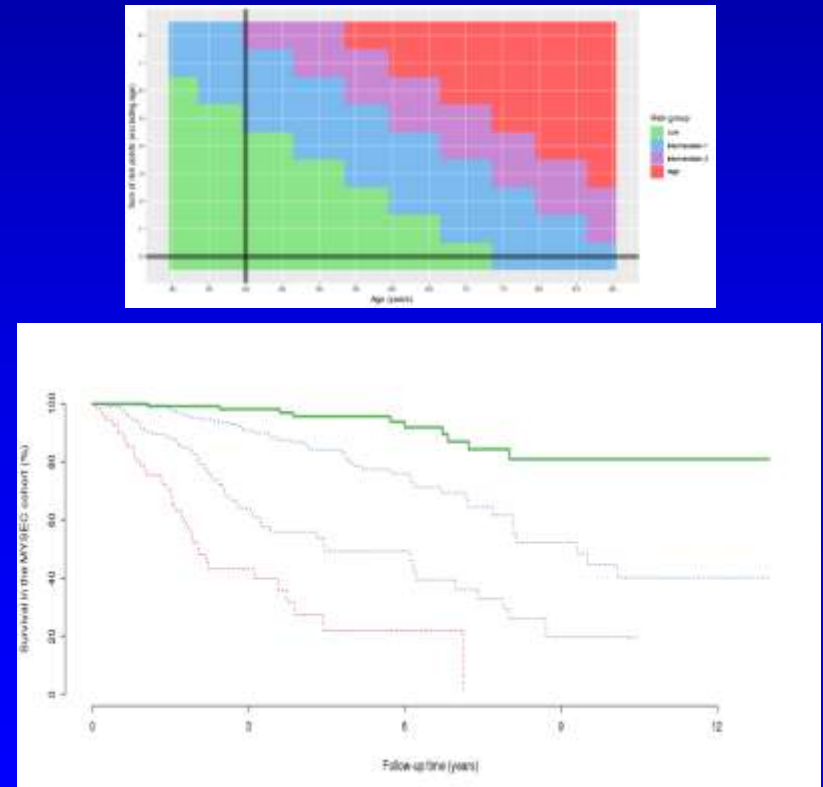
Grupo de riesgo de MF

Edad 40 años / Asintomático / Esplenomegalia 4 cm
Hb normal / leucocitos $13 \times 10^9/L$ (blastos 0%) / Plaquetas $416 \times 10^9/L$
Cariotipo normal / Mutación *CALR* tipo 1.

IPSS: bajo riesgo



MYSEC-PM: bajo riesgo



¿Cuál podría ser el tratamiento inicial?

40 años, asintomático, leucocitosis y trombocitosis leves, esplenomegalia palpable de 4 cm

- A. Hidroxiurea.
- B. Ruxolitinib.
- C. Interferón.
- D. Abstención terapéutica.

Tratamiento de la mielofibrosis dirigido por problemas clínicos

Anemia



EPO/darbe
Danazol
Inmunomoduladores
Prednisona

**Esplenomegalia
sintomática**



Citorreductores
Anti-JAK
Esplenectomía
Irradiación esplénica

**Síntomas
constitucionales**



Citorreductores
Anti-JAK
Prednisona

**Infilt.
extramedular**



Radioterapia local

Evolución

- **Junio 2012:** por problemas laborales y personales decide no venir a la consulta. Trastorno adaptativo controlado por Psiquiatría.
Decide continuar con AAS a bajas dosis.
Acude su madre para comentar los resultados de las analíticas de control.
- **Enero 2015:** aparición de algún blastos circulante.
- **Julio 2016:** aparición de sudación profusa.
 - Esplenomegalia de 6 cm por debajo del reborde costal.
 - Secuenciación Sanger: mutación patogénica en exón 12 del gen *ASXL1*.Inicia tto. con hidroxiurea a bajas dosis.
- **Diciembre 2016:** resolución de la sudación, esplenomegalia sin cambios.

Tratamiento de las manifestaciones hiperproliferativas de la MF

Table 2 Response by specific features in 40 patients with myelofibrosis treated with hydroxyurea

	No. of patients	Response rate (%)
Constitutional symptoms	18	82
Symptomatic splenomegaly	8	45
Pruritus	2	50
Bone pain	2	100
Leukocytosis	9	81
Thrombocytosis	11	71

Responses include complete plus partial response according to the EUMNET criteria

Evolución

- **Diciembre 2017:** deterioro clínico. Astenia, sudación profusa y dolor en relación a la esplenomegalia.
 - **EF:** esplenomegalia de 14 cm y hepatomegalia de 2 cm por debajo del reborde costal.
 - **Analítica:** Hb 13.1 g/dL, leucocitos $29 \times 10^9/L$ (blastos 2%), plaquetas $319 \times 10^9/L$. LDH 1778 U/L.
 - **Citogenética en SP:** cariotipo normal.

¿Cuál es el pronóstico de este paciente?

MF post-TE CALR tipo 1 (Dx TE Marzo 2003 /MF Junio 2012).

- Edad 46 años / Sínt. constitucionales / Esplenomegalia 14 cm.
- Hb y plaquetas normales / leucocitos $> 25 \times 10^9/L$ (blastos 2%).
- Cariotipo normal / Mutación gen *ASXL1*.

- A. Bajo riesgo.
- B. Intermedio-1.
- C. Intermedio-2.
- D. Alto riesgo.

Estratificación pronóstica

MF post-TE CALR tipo 1 Dx Junio 2012

Actualmente (dic 2017)

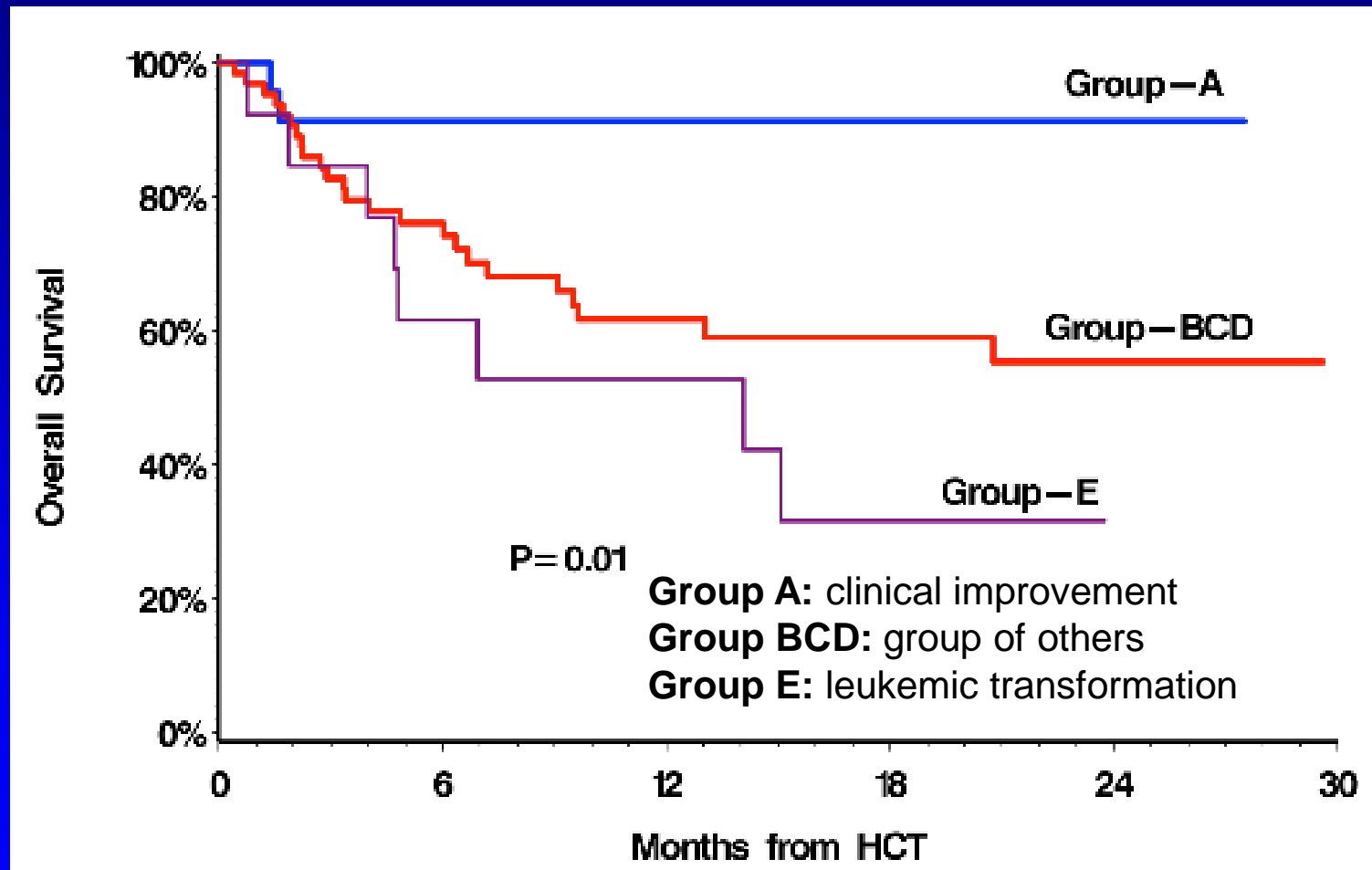
- Edad 46 años / Sínt. constitucionales / Esplenomegalia 14 cm
- Hb y plaquetas normales / leucocitos $>25 \times 10^9/L$ (blastos 2%).
- Cariotipo normal / Mutación *ASXL1*.

	MYSEC-PM	DIPSS	DIPSS+	MIPSS	CALR1-PSS
Grupo riesgo	Bajo riesgo	Int-2	Int-2	Alto	Int
SRV mediana (años)	>10 años	4	3	2.3	7.6

¿Cuál podría ser el tratamiento de este paciente de 46 años, con esplenomegalia progresiva y sínt. constitucionales no controlados con HU?

- A. Trasplante alogénico.
- B. Ruxolitinib.
- C. Interferón.
- D. Lenalidomida + PDN.

Supervivencia postrasplante en función de la respuesta al tto. con inhibidores de JAK



Evolución

- **Diciembre 2017:**
 - Ruxolitinib 20 mg/12h.
- **Marzo 2018 (+3 meses):** resolución de la sint. constitucional.
 - **EF:** esplenomegalia 6 cm por debajo del reborde costal (basal: 14 cm). No hepatomegalia (basal: 2 cm).
 - **Analítica:** Hb 13.1 g/dL, leucocitos $11 \times 10^9/L$ (blastos 2%), plaquetas $242 \times 10^9/L$.
- **Junio 2018 (+6 meses):** asintomático.
 - **EF:** esplenomegalia 10 cm por debajo del reborde costal. No hepatomegalia.
 - **Analítica:** Hb 12.9 g/dL, leucocitos $14 \times 10^9/L$ (blastos 3%), plaquetas $226 \times 10^9/L$.
 - **Citogenética SP:** cariotipo normal.
 - **Secuenciación Sanger:** presencia de dos mutaciones patogénicas distintas en heterocigosis en el exón 12 del gen *ASXL1*.
SRSF2 / IDH1 / IDH2 / TP53 no mutados.


SE VALORA OPCION TRASPLANTE ALOGENICO

Estratificación pronóstica

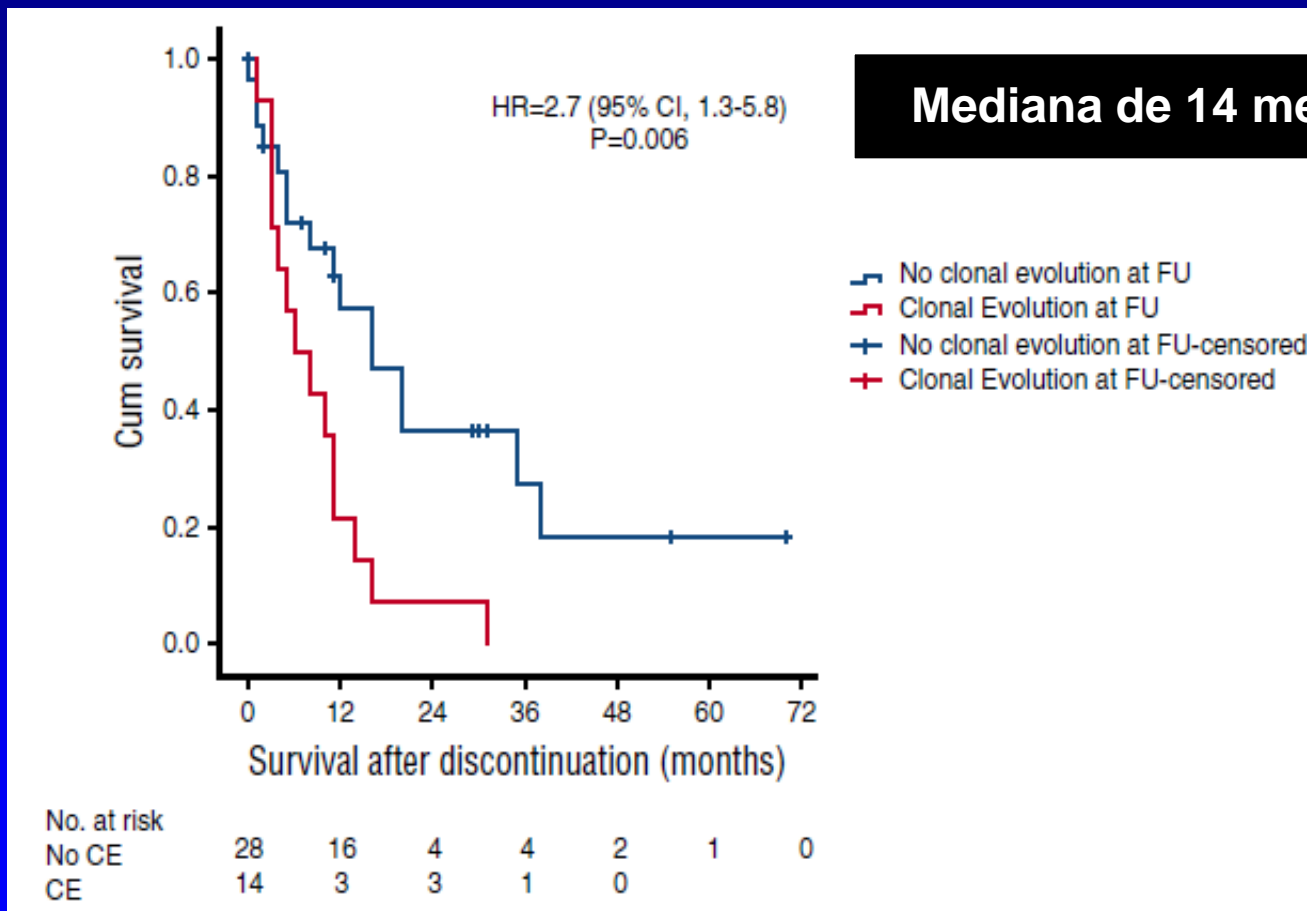
MF post-TE CALR tipo 1 Dx Junio 2012

Actualmente (junio 2018):

- Edad 46 años / **No sínt. constitucionales** / Esplenomegalia 10 cm
- Hb y plaquetas normales / **leucocitos < 25 x10⁹/L** (blastos 3%).
- Cariotipo normal / **Dos mutaciones ASXL1** (evolución clonal).

	DIPSS	MIPSS	CALR1-PSS
Grupo riesgo MF (pre-Ruxo)	Int-2	Alto	Int
Grupo riesgo MF (post-Ruxo)	 Int-1	Alto	Int

Ensayo clínico fase I-II SRV tras suspensión del Ruxo



Estratificación pronóstica

MF post-TE CALR tipo 1 Dx Junio 2012

Actualmente (junio 2018):

- Leucocitos < 25 x10⁹/L / Plaq N.
- Karnofsky 90%.
- Donante no emparentado HLA idéntico.

	DIPSS	MIPSS	CALR1-PSS
Grupo riesgo MF	Int-2	Alto	Int
SRV mediana (años)	4	2.3	7.6

	MTSS
Grupo riesgo TPH	Bajo
SRV (5 años)	83%

* 51% experiencia propia