



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA ASOCIADA A
MASTOCITOSIS SISTÉMICA: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: SAMANTHA NICOLE AUCAPIÑA ILLESCAS

DIRECTOR: DRA. KAROLA ADRIANA PUENTE MOSQUERA

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA ASOCIADA A
MASTOCITOSIS SISTÉMICA: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: SAMANTHA NICOLE AUCAPIÑA ILLESCAS

DIRECTOR: DRA. KAROLA ADRIANA PUENTE MOSQUERA

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Samantha Nicole Aucapiña Illescas portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0150048163**. Declaro ser el autor de la obra: **“LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA ASOCIADA A MASTOCITOSIS SISTÉMICA: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, **15 de abril de 2024**


F: 

Samantha Nicole Aucapiña Illescas
C.I. 0150048163

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA ASOCIADA A MASTOCITOSIS SISTÉMICA: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**" realizado por **AUCAPIÑA ILLESCAS, SAMANTHA NICOLE** con documento de identidad No. **0150048163**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 07 de junio de 2024

F: 
Dra. Karola Adriana Puente Mosquera
DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

Deseo dedicar este trabajo a mi papá Patricio, quien, a pesar de su firme personalidad, siempre me brindó su apoyo. A mi mamá, Bertha, por ser mi fuente de apoyo constante a lo largo de estos años.

También deseo dar las gracias de corazón y dedicar este trabajo a Esperanza y Paola, quienes siempre han confiado en mí y me han apoyado de todas las formas posibles, impulsándome a seguir adelante para alcanzar mis metas.

Además, quiero honrar la memoria de mis abuelitos, Miguel y Zoila, quienes han sido mi guía para convertirme en una mejor persona; sus consejos han impulsado mis aspiraciones de superación.

AGRADECIMIENTO

Quiero expresar mi sincero agradecimiento a Dios por permitirme completar este proyecto y por guiar cada uno de mis pasos en el camino.

Un profundo agradecimiento a mi querida madre, quien desde el inicio de mi carrera ha tenido fe en mí y me ha brindado su apoyo inquebrantable en el camino. Gracias a su amor y sacrificio he logrado todo lo que me he propuesto. Su apoyo ha sido fundamental en mi vida y estoy eternamente agradecida por todo lo que ha hecho por mí.

Asimismo, quiero expresar mi gratitud a la Dra. Adriana Puente por su motivación constante y su valiosa contribución en el desarrollo de esta investigación. Su compromiso y conocimiento han sido una inspiración para mí a lo largo de este proceso.

RESUMEN

La Leucemia Mielomonocítica Crónica asociada a Mastocitosis Sistémica (LMMC-MS) es una enfermedad poco común y compleja que involucra dos trastornos hematológicos: la leucemia mielomonocítica crónica, combina características de síndromes mielodisplásicos con neoplasias mieloproliferativas, y la mastocitosis sistémica que se caracteriza por la infiltración de mastocitos atípicos en tejidos extracutáneos. El propósito de este estudio es identificar el impacto de la coexistencia de la Leucemia Mielomonocítica Crónica y la mastocitosis sistémica en la progresión de ambas enfermedades, y su manejo.

El diagnóstico de la LMMC-MS se basa en el cumplimiento de los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para las dos afecciones, y la detección de la mutación KIT D816V en la mayoría de los monocitos de la LMMC es un elemento diagnóstico crucial.

Las opciones terapéuticas son limitadas y a menudo incluyen terapias dirigidas al gen KIT. Sin embargo, el trasplante de células madre hematopoyéticas se considera una alternativa, aunque solo está disponible para un pequeño número de pacientes jóvenes.

En cuanto al pronóstico, la LMMC-MS puede tener un curso menos favorable en comparación con casos similares sin enfermedad de mastocitos, pudiendo incluso evolucionar hacia una leucemia mieloide aguda. La presencia de múltiples mutaciones puede agravar el pronóstico y afectar la calidad de vida de los pacientes.

La identificación de patrones en esta coexistencia, junto con mejoras en diagnóstico y tratamiento, permitirá a los profesionales de la salud comprender mejor esta patología y brindar una atención más efectiva a los pacientes afectados.

Palabras clave: Leucemia Mielomonocítica Crónica, Mastocitos, Mastocitosis sistémica, Síndromes mielodisplásicos.

ABSTRACT

Chronic Myelomonocytic Leukemia associated with Systemic Mastocytosis (CMML-SM) is a rare and complex disease involving two hematological disorders: chronic myelomonocytic leukemia, combining features of myelodysplastic syndromes with myeloproliferative neoplasms, and systemic mastocytosis characterized by the infiltration of atypical mast cells in extracutaneous tissues. This study aims to identify the impact of the coexistence of Chronic Myelomonocytic Leukemia and systemic mastocytosis on the progression of both diseases and their management.

The diagnosis of CMML-SM is based on meeting the World Health Organization (WHO) criteria for both conditions, and the detection of the KIT D816V mutation in most CMML monocytes is a crucial diagnostic element.

Therapeutic options are limited and often include therapies targeting the KIT gene. However, hematopoietic stem cell transplantation is considered an alternative, although it is only available for a small number of young patients.

Regarding prognosis, CMML-SM may have a less favorable course compared to similar cases without mast cell disease and may even evolve into acute myeloid leukemia. The presence of multiple mutations may worsen the prognosis and affect the quality of life of patients.

Identifying patterns in this coexistence and improvements in diagnosis and treatment will allow healthcare professionals to better understand this pathology and provide more effective care to affected patients.

Keywords: Chronic Myelomonocytic Leukemia, Mast cells, Systemic Mastocytosis, Myelodysplastic Syndromes

ÍNDICE

RESUMEN	7
ABSTRACT.....	8
INTRODUCCIÓN	11
MÉTODOLOGÍA.....	12
OBJETIVOS	13
Objetivo general:.....	13
Objetivos Específicos:.....	13
MARCO TEÓRICO.....	14
Patogénesis.....	14
Presentación clínica.....	14
Evaluación y diagnóstico	15
Características histopatológicas	15
Criterios diagnósticos	15
Estudios de imagen.....	17
Análisis de sangre.....	17
Inmunofenotipificación por citometría de flujo.....	18
Pruebas moleculares	18
Citogenética.....	19
Tratamiento	19
Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	20
Terapia citorreductora.....	20
Tratamiento para LMMC	21
Agentes hipometilantes.....	21
Agentes estimulantes de la eritropoyetina	21
Tratamiento para MS.....	21
Interferón (IFN)- α	21
Imatinib.....	21
Cladribina	22
Agentes en investigación.....	22
Pronóstico.....	22
RESULTADOS.....	23

DISCUSIÓN	32
CONCLUSIONES	35
BIBLIOGRAFÍA	36

INTRODUCCIÓN

La Leucemia Mielomonocítica Crónica asociada a Mastocitosis Sistémica es una condición compleja que combina dos trastornos hematológicos: la leucemia mielomonocítica crónica y la mastocitosis sistémica. Estos dos trastornos, aunque distintos en sus manifestaciones, comparten una complejidad que plantea desafíos en términos de diagnóstico, patogenia y tratamiento (1).

La LMMC se caracteriza por la producción y acumulación anormal de células monocíticas, a menudo acompañadas de signos de displasia en otros linajes celulares hematopoyéticos (2). Por otro lado, la mastocitosis sistémica se define por la proliferación y aglomeración de mastocitos anormales en varios órganos y tejidos, como la médula ósea, el bazo, los ganglios linfáticos y el tracto gastrointestinal, y está fuertemente relacionada con mutaciones somáticas en el gen KIT, en particular, la mutación KIT D816V (3).

La LMMC asociada a mastocitosis sistémica se ha reportado en menos del 1% de los casos de Mastocitosis Sistémica y menos del 5% de los casos de LMMC, lo que la convierte en una condición extremadamente rara, compleja y poco comprendida. La falta de conocimiento sobre esta enfermedad puede retrasar su diagnóstico, ya que síntomas como fatiga, sudores nocturnos, pérdida de peso, hepatomegalia, esplenomegalia, anemia, leucocitosis, eosinofilia, monocitosis, entre otros, pueden asemejarse a los de otras enfermedades hematológicas, lo que puede llevar a tratamientos inadecuados (4).

El diagnóstico de ambas condiciones implica análisis de sangre periférica, médula ósea, inmunofenotipificación, citogenética y pruebas moleculares, especialmente para detectar la presencia de la mutación KIT D816V. A pesar de la heterogeneidad clínico-patológica de la LMMC y la mastocitosis sistémica, la mayoría de los pacientes enfrentan un pronóstico sombrío, con limitadas opciones de tratamiento específicas para la enfermedad en su conjunto (2). Los tratamientos a menudo se basan en enfoques utilizados para tratar cada trastorno por separado, lo que puede no ser eficaz para tratar la enfermedad en su conjunto. Para la LMMC, se pueden emplear agentes hipometilantes y, en casos de alto riesgo, considerar el trasplante de células madre. En el caso de la mastocitosis sistémica, se recurre a terapias paliativas para controlar los síntomas, y en situaciones graves, se utilizan inhibidores de cinasa de molécula pequeña que actúan sobre la mutación KIT D816V (5).

Es importante destacar que la LMMC asociada con mastocitosis sistémica a menudo presenta un pronóstico más desfavorable en comparación con casos similares que no tienen enfermedad de mastocitos concomitante (6). Tanto la LMMC como la MS asociadas a múltiples mutaciones pueden afectar negativamente la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes (7). En la actualidad, la supervivencia media general se estima en alrededor de 24 meses. Sin embargo, el pronóstico de la Mastocitosis sistémica con neoplasia hematológica asociada (NHA) depende tanto de la agresividad de la MS como de la naturaleza de la neoplasia hematológica asociada (8).

MÉTODOLOGÍA

Diseño del estudio

La presente revisión bibliográfica de tipo narrativa, tuvo como finalidad identificar cómo afecta la coexistencia de la Leucemia mielomonocítica crónica y la mastocitosis sistémica en la progresión, diagnóstico, tratamiento y la supervivencia de estos pacientes.

Establecimiento de los criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión: reportes de casos, artículos originales, ensayos clínicos y revisiones bibliográficas sin límite de tiempo; artículos que estén publicados en bases científicas digitales, artículos publicados en diferentes idiomas (inglés, español), artículos cuyo tema se centra en Leucemia mielomonocítica crónica y Mastocitosis sistémica. No se excluyó artículos por su año de publicación.

Criterios de exclusión: cartas al editor, libros, literatura gris, artículos que no estén en las bases científicas digitales.

Revisión y selección de estudios

Se realizó búsquedas en bases científicas para obtener artículos relevantes, siguiendo un método de búsqueda específico. Se excluyó estudios que no cumplan con los criterios de inclusión establecidos. Los operadores booleanos “and” y “or” fueron utilizados en todas las bases de datos facilitándonos en el proceso de búsqueda de información.

Extracción de datos

Se realizó una revisión de los artículos científicos en bases de datos como: Scopus, Web of Science, PubMed, Sciencedirect y Springer Link. Los estudios abordaban el tema Leucemia mielomonocítica crónica y Mastocitosis sistémica. Se seleccionaron aquellos artículos cuyos títulos y resúmenes estén relacionados con el tema de interés. Se llevó a cabo una lectura minuciosa y ordenada de cada artículo científico, y luego se descartó aquellos que no aporten información útil. La estrategia booleana es crucial para la amplificación de una búsqueda de interés, mediante el uso de palabras clave: “Leucemia mielomonocítica crónica”, “Mastocitosis Sistémica”, “Mastocitos”. Con la ayuda del traductor DeepL se obtuvo las palabras claves en inglés: “Chronic myelomonocytic leukemia”, “Systemic Mastocytosis”, “Mastocytes”.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Identificar el impacto de la coexistencia de la Leucemia Mielomonocítica Crónica y la mastocitosis sistémica en la progresión de ambas enfermedades, y su manejo.

Objetivos Específicos:

- Indagar cómo la presencia simultánea de Leucemia Mielomonocítica Crónica y mastocitosis sistémica puede influir en el curso clínico y la evolución de ambas enfermedades.
- Identificar los desafíos y consideraciones en el diagnóstico de la Leucemia Mielomonocítica Crónica y mastocitosis sistémica en pacientes con ambas enfermedades.
- Caracterizar las estrategias de tratamiento disponibles y su impacto en la respuesta al tratamiento y la supervivencia de los pacientes con ambas enfermedades.

MARCO TEÓRICO

Patogénesis

Los mastocitos son de origen hematopoyético, derivados de una población de células progenitoras de médula ósea CD34 +. El receptor KIT está presente en mastocitos maduros, células madre hematopoyéticas, gametocitos, células de Cajal y melanocitos. La proliferación, supervivencia, diferenciación y activación normales de los mastocitos dependen de la unión del factor de células madre o del ligando c- KIT al receptor KIT (9).

La patogenia de la mastocitosis sistémica está ligada a mutaciones en el protooncogén c -KIT en el codón 816, ubicado en la banda cromosómica 4q12, que codifica un receptor transmembrana de tirosina cinasa con actividad intrínseca de tirosina cinasa. Esto conduce a una mayor proliferación y supervivencia de los mastocitos, alterando la forma en que se adhieren y se desplazan, también induce a la desgranulación. La frecuencia de la mutación en el gen KIT D816V es común (3).

Cuando existe una neoplasia mieloide asociada, existen teorías propuestas para la patogenia de la MS-NHA. La primera teoría involucra un c -KIT activador de mutaciones y eventos genéticos en una célula madre mieloide. La mutación c -KIT podría resultar en una ventaja proliferativa para la célula madre mutada y conducir a la diferenciación y proliferación de mastocitos. Sin embargo, la MS-NHA podría o no mostrar evidencia de la misma mutación de c- KIT observada en los mastocitos neoplásicos (10).

En cuando a la LMMC, su patogenia es poco conocida. El análisis de células individuales en pacientes con LMMC revela una dominancia clonal temprana a nivel de la etapa CD34+/CD38- de la hematopoyesis, lo que conduce a una desviación hacia el linaje granulomonocítico (11).

El pensamiento actual con respecto a la arquitectura y evolución clonal de LMMC es que existe un orden preferido de acumulación de mutaciones en las células progenitoras: las mutaciones que involucran a TET2 (o IDH1 e IDH2) o ASXL1 ocurren primero, SRSF2o una mutación de la ruta del componente del espliceosoma en segundo lugar, y luego, en aproximadamente el 30-40% de los casos, se produce una mutación de transducción de señales, incluida la hipersensibilidad a GM-CSF, lo que resulta en mieloproliferación (11)

Presentación clínica

Los hallazgos clínicos de LMMC son inespecíficos, un período asintomático inicial que dura de meses a años es común, lo que explica por qué se puede pasar por alto la monocitosis y retrasar el diagnóstico. Los síntomas sistémicos, como fatiga, diaforesis nocturna y pérdida de peso, son menos comunes y es posible la infiltración mielomonocítica de la piel, el hígado, los ganglios linfáticos y otros sitios extra medulares. También se ha observado disfunción plaquetaria en algunos casos (11).

En referencia a la mastocitosis sistémica, los resultados obtenidos durante el examen físico pueden incluir lesiones cutáneas, hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatía. Asimismo, se pueden observar frecuentemente trastornos hematológicos comunes como anemia,

leucocitosis, eosinofilia en sangre, monocitosis, trombocitopenia y lactato deshidrogenasa elevada (3).

La Mastocitosis sistémica con neoplasia hematológica asociada pueden incluir síntomas como: fatiga, pérdida de peso, dolor de cabeza, náuseas, lesiones cutáneas, dolor abdominal, diarrea, úlcera péptica, síncope, hipotensión, taquicardia; síntomas respiratorios; afecciones musculoesqueléticas: osteoporosis, fracturas, mialgias y artralgias (8). Los pacientes con MS-NHA refieren con mayor frecuencia síntomas sistémicos causados por la proliferación de mastocitos neoplásicos y el componente de la neoplasia hematológica asociada en sistemas de órganos específicos, mientras que las lesiones cutáneas, eventos relacionados con mediadores y síntomas gastrointestinales se notifican con una incidencia mucho más baja (12).

Evaluación y diagnóstico

Características histopatológicas

El diagnóstico histológico de leucemia mielomonocítica crónica asociada a mastocitosis sistémica en la médula ósea es a menudo difícil ya sea porque el infiltrado de mastocitos puede ser sutil y difícil de identificar mediante un examen histológico de rutina o porque el infiltrado de mastocitos puede ser prominente y oscurecer la enfermedad hematológica asociada. Por lo tanto, será detectable sobre la base de hallazgos inmunohistoquímicos y moleculares (12).

En general, los agregados de mastocitos densos multifocales son patognomónicos, con frecuencia en ubicaciones perivasculares o paratrabeculares de la médula ósea, pueden no ser fácilmente reconocidos, particularmente cuando los mastocitos presentan hipogranulación significativa, morfología nuclear anormal, en casos con afectación extensa de la médula ósea, por una segunda neoplasia hematológica o cuando hay una fibrosis de reticulina importante (13).

Por otra parte, en la LMMC la médula ósea a menudo será hipercelular con células mieloides displásicas y puede implicar monocitosis o aumento de promonocitos. A menudo hay micromegacariocitos presentes y, en ocasiones, la médula presenta un aumento de la fibrosis de reticulina y puede mostrar nódulos de células dendríticas plasmocitoides maduras. Morfológicamente, estos monocitos pueden mostrar una apariencia anormal con núcleos extraños y gránulos citoplasmáticos y, en algunos casos, los monocitos son displásicos e inmaduros (14).

En LMMC, una proliferación simultánea de mastocitos puede pasarse por alto histológicamente. Por esta razón, las muestras de Médula ósea deben evaluarse para detectar un posible infiltrado de mastocitos mediante la realización de inmunotinciones y un análisis de mutación KIT D816V como pruebas de confirmación (15).

Criterios diagnósticos

Para confirmar el diagnóstico de Leucemia mielomonocítica crónica asociada a Mastocitosis Sistémica los pacientes deben cumplir con los criterios de la OMS para ambas entidades (13).

La mastocitosis sistémica es una enfermedad heterogénea con 6 subtipos, incluida la mastocitosis sistémica con neoplasia hematológica asociada. Los criterios de diagnóstico de la

OMS incluyen 1 criterio de diagnóstico mayor y 4 criterios de diagnóstico menores. El diagnóstico de MS se confirma cuando están presentes un criterio mayor y al menos un criterio menor, o cuando están presentes al menos tres criterios menores (12).

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Mastocitosis Sistémica.

Mayor	Presencia de infiltrados densos multifocales de mastocitos (>15 células) en la médula ósea u otros tejidos extracutáneos, confirmado por inmunohistoquímica.
Menores	>25% de mastocitos atípicos en los tejidos lesionados.
	Presencia de mutación KITD816V u otra mutación en KIT en médula ósea, sangre periférica u otro órgano extracutáneo.
	Expresión de CD25, CD2 o CD30 en mastocitos en sangre periférica, médula ósea u otros órganos extracutáneos.
	Niveles séricos persistentemente elevados de triptasa >20 ng/mL. Criterio no válido para MS-NHA.

Fuente: Lee H (12).

Elaboración propia.

De igual manera, los criterios de diagnóstico revisados para la LMMC según la clasificación de la OMS 2022 se presentan en la Tabla 2 e incluyen requisitos previos y criterios de apoyo (16).

Tabla 2. Criterios diagnósticos de la Leucemia mielomonocítica crónica.

Criterios de requisitos previos	Monocitosis persistente absoluta ($\geq 0,5 \times 10^9 /L$) y relativa $\geq 10\%$ en sangre periférica.
	Los blastos constituyen <20% de las células de la sangre periférica y la médula ósea.
	No cumplir con los criterios de diagnóstico de leucemia mieloide crónica u otras neoplasias mieloproliferativas.
	No cumplir con los criterios diagnósticos de neoplasias mieloides/linfoides con fusiones de tirosina quinasa.
Criterios de apoyo	Displasia que afecta a ≥ 1 linaje mieloide.
	Anomalía citogenética o molecular clonal adquirida.

	Alteración de subconjuntos de monocitos de sangre periférica.
Requisitos de diagnóstico	Los criterios previos deben estar presentes en todos los casos.
	Si la monocitosis es $\geq 1 \times 10^9 /L$: se deben cumplir uno o más criterios de apoyo.
	Si la monocitosis es $\geq 0,5$ y $< 1 \times 10^9 /L$: se deben cumplir los criterios de apoyo 1 y 2.
Criterios de subtipificación	LMMC mielodisplásica (LMMC-MD): $WBC < 13 \times 10^9 /L$.
	LMMC mieloproliferativa (LMMC-MP): $WBC \geq 13 \times 10^9 /L$.
Criterios de subgrupo basados en el porcentaje de blastos y promonocitos.	LMMC 1: $< 5\%$ en sangre periférica y $< 10\%$ en médula ósea.
	LMMC 2: 5 a 19 % en sangre periférica y 10 a 19 % en médula ósea.

Fuente: Fontana D, et. Al

Elaboración propia (17).

Estudios de imagen

La tomografía computarizada, resonancia magnética o ultrasonido de abdomen o pelvis son útiles para documentar organomegalia y linfadenopatía en pacientes con MS (18). Es posible que se necesiten radiografías o tomografías del tórax en circunstancias seleccionadas para evaluar más a fondo si hay derrames pleurales en pacientes que presenten síntomas pulmonares relevantes (19).

Por otra parte, no hay estudios de imágenes específicos que sean necesarios para el diagnóstico de LMMC (20). Sin embargo, PET scan y la tomografía computarizada (PET/TC) con ^{18}F -FDG es una herramienta útil que permite una estadificación sensible de la LMMC, particularmente en caso de afectación de órganos extramedulares (21).

Análisis de sangre

En la LMMC- MS se debe realizar un hemograma completo con examen de frotis de sangre periférica para evaluar la presencia de citopenias. En cuanto a la LMMC, las pruebas de función renal y hepática, electrolitos, ácido úrico y lactato deshidrogenasa están indicadas (15).

Por otro lado, en la Mastocitosis sistémica es importante evaluar los niveles de triptasa. La triptasa es el mediador más abundante almacenado en los gránulos de los mastocitos. Un rasgo distintivo de la desgranulación de los mastocitos es la liberación de triptasa. Tiene un impacto significativo en la inflamación y funciona como un indicador de la activación de los mastocitos.

La triptasa sérica total persistentemente elevada (>20 ng/mL) es uno de los criterios para MS. Sin embargo, es importante interpretar los niveles elevados de triptasa sérica en el contexto apropiado porque también puede estar elevada transitoriamente durante la anafilaxia o una reacción alérgica grave (22).

Inmunofenotipificación por citometría de flujo

La evaluación inmunohistoquímica es necesaria para confirmar el diagnóstico de MS en pacientes con una carga baja de mastocitos o si el compromiso de la médula ósea no es morfológicamente evidente en el aspirado de médula ósea. Además, mejoran la distinción morfológica entre mastocitos normales (redondos y CD25 negativos) y anormales (en forma de huso y CD25 positivos), respectivamente (23).

Se debe realizar una evaluación inmunohistoquímica con marcadores de triptasa de mastocitos, CD117, CD2 y CD25 para cuantificar la carga de mastocitos en la médula ósea. Triptasa y CD117 se coexpresan en mastocitos normales. La triptasa se considera el marcador más sensible porque posibilita la localización de infiltrados de mastocitos inmaduros (18). Sin embargo, la inmunotinción con ninguno de estos marcadores es capaz de distinguir entre mastocitos normales y neoplásicos. Se ha informado que la expresión aberrante de CD2 y CD25 es útil para identificar la activación constitutiva del gen KIT y diferenciar los mastocitos neoplásicos en la mastocitosis sistémica de los mastocitos normales, reactivos en la médula ósea (23).

Así también, en la LMMC la inmunohistoquímica de la médula ósea puede proporcionar información adicional importante, como la expresión aberrante de CD56 siendo el hallazgo más común; sin embargo, también se puede dar una expresión de antígenos mielomonocíticos como CD13 y CD33 y una expresión variable de CD14, CD68 y CD64.

La presencia de mieloblastos puede detectarse mediante la expresión de CD34. Cabe recalcar que la mayoría de monocitos en LMMC son monocitos clásicos (CD14+/CD16-) (16). Cuando se sospecha una Mastocitosis coexistente, el panel mínimo de inmunohistoquímica debe incluir CD14 (monocitos), CD34 (progenitores), CD117/KIT y triptasa (24); además de anticuerpos específicos de linaje adicionales como CD2, CD25 o CD30. Cuando los mastocitos fusiformes forman grupos compactos en la médula ósea y expresan CD25, estas células generalmente también muestran KIT D816V; en estos casos, el diagnóstico final siempre es LMMC asociada a MS (25).

Pruebas moleculares

La mutación en el gen KIT D816V es común en pacientes con mastocitosis sistémica y también se encuentra en algunas células que comprenden la neoplasia hematológica asociada. Sin embargo, la prevalencia de esta mutación varía según el subtipo de neoplasia hematológica, siendo más común en pacientes con MS-LMMC (26).

Aunque se ha demostrado una relación clonal entre los dos componentes de la enfermedad en varios informes de casos y estudios con mutaciones en KIT, en la actualidad no está claro hasta qué punto existe dicha relación clonal (27). La alta frecuencia de KIT D816V en MS-LMMC

puede apuntar a un progenitor neoplásico común y puede tener implicaciones clínicas e incluso terapéuticas (28).

Asimismo, se han identificado mutaciones pronósticamente relevantes en varios otros genes en la LMMC como TET2, SRSF2, CBL, ASXL1, RUNX1, JAK2 y RAS (16).

Citogenética

Es una sección de la genética que se enfoca en estudiar las anomalías cromosómicas y cómo afectan el desarrollo y la progresión del cáncer.

Se perciben anomalías citogenéticas clonales en 30% de los pacientes con LMMC. Las alteraciones comunes incluyen: trisomía 8, cariotipo normal o -Y, anomalías del cromosoma 7, trisomía 21 y cariotipos complejos. A partir de estos hallazgos se desarrolló el sistema español de estratificación de riesgo citogenético, que clasifica a los pacientes en tres grupos; alto riesgo (trisomía 8, anomalías del cromosoma 7 o cariotipo complejo), riesgo intermedio (todas las anomalías cromosómicas, excepto las de las categorías de alto y bajo riesgo) y bajo riesgo (cariotipo normal o -Y) (29).

Existe una fuerte asociación entre anomalías citogenéticas específicas y el riesgo de evolución de Leucemia Mieloide Aguda (LMA) y supervivencia general (30).

Tratamiento

En pacientes con MS-LMMC, se realiza una evaluación inicial para determinar si el componente MS o el componente LMMC requiere un tratamiento más inmediato. Esta determinación puede ser desafiante y refleja una evaluación integral de varios factores, incluida la carga relativa o el estadio de los componentes de la enfermedad MS y LMMC en la médula ósea u otros órganos extracutáneos. En algunos casos, la biopsia dirigida al órgano puede ser útil para determinar si el daño orgánico está relacionado con el MS, la LMMC o ambos (31).

El manejo para la LMMC puede ser un desafío. Los objetivos del tratamiento son individualizados y la consideración principal es determinar si el paciente necesita tratamiento y luego decidir el tratamiento adecuado. Los pacientes asintomáticos y de bajo riesgo citogenético (cariotipo normal y pérdida del cromosoma Y), tienen un curso de la enfermedad relativamente estable y una probabilidad generalmente baja de progresión a LMA. Estos pacientes pueden ser seguidos hasta que se encuentre evidencia de progresión de la enfermedad o hasta que se desarrollen síntomas clínicamente significativos (15).

Sin embargo, para pacientes de alto riesgo citogenético (trisomía 8, anomalías del cromosoma 7 y cariotipo complejo), el curso de la enfermedad debe modificarse para prevenir la evolución de la enfermedad o la muerte. Se recomienda un tratamiento definitivo dirigido a la curación, incluido el Trasplante alogénico de células madre, para pacientes jóvenes y sanos con alto riesgo o síntomas clínicos graves (15). Los agentes hipometilantes suelen ser el tratamiento preferido para reducir la carga leucémica y superar la dependencia de transfusiones en pacientes que necesitan tratamiento (31).

De igual manera, el manejo de la MS es individualizado, las opciones de control de la enfermedad van desde la observación, el tratamiento de los síntomas hasta la terapia

citorreductora en el caso de una enfermedad avanzada o refractaria al tratamiento. Datos recientes revelan respuestas clínicas e histológicas alentadoras después del tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa que atacan a la mutación activadora del receptor KIT. El tratamiento dirigido a los síntomas debe considerarse en todos los pacientes con MS (32).

Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas

El trasplante alogénico de células madre (ASCT) puede prolongar la supervivencia general en pacientes selectos con MS. Una opinión de consenso sobre el ASCT en la mastocitosis sistémica avanzada considera que los pacientes elegibles con MS-NHA son candidatos cuando la NHA justifica el ASCT para el tratamiento (33).

En la actualidad, el trasplante de células madre sigue siendo la única opción terapéutica con potencial curativo en la LMMC. Se reserva este tratamiento para pacientes de riesgo intermedio o alto y, a menudo, se emplea la terapia con agentes hipometilantes como preparación para el trasplante, ya que esto se ha asociado con una supervivencia general superior. Aunque no se ha establecido un tratamiento pretrasplante estándar, se debe seleccionar un tratamiento diseñado para maximizar las respuestas previas al trasplante y minimizar la toxicidad (30).

Terapia citorreductora

La midostaurina, un inhibidor de la quinasa, se dirige al receptor KIT (D816Y y D816V), se asocia con una mejoría de los síntomas y disminuciones significativas en la carga de Mastocitos de la médula ósea y los niveles de triptasa sérica. En comparación con los controles históricos, se sugiere que la midostaurina prolonga la supervivencia general y libre de progresión con una respuesta global de 60%; sin embargo, no existen comparaciones directas con otros agentes citorreductores. Algunos estudios observaron que el tratamiento con midostaurina en pacientes con síndrome mielodisplásico o neoplasia mieloproliferativa (SMD/NMP) asociado que albergaba KIT D816V resultó en una respuesta parcial transitoria con eliminación de mastocitos circulante (33).

Del mismo modo, la terapia citorreductora para el tratamiento de la leucocitosis y la organomegalia asociada con la LMMC, así como varios síntomas constitucionales, se ha considerado un componente importante en el tratamiento de la LMMC. Para la terapia citorreductora, se utilizan principalmente agentes citotóxicos en dosis bajas, que incluyen citarabina, etopósido e hidroxiurea. Entre ellos, la hidroxiurea es el fármaco más utilizado.

Se demostró en algunos estudios que la hidroxiurea es superior en términos de tasa de respuesta 60% y supervivencia en relación con el etopósido 36% (34). Además del importante beneficio clínico, la hidroxiurea es un fármaco oral, lo que garantiza la facilidad de uso. Por lo tanto, se recomienda preferentemente como tratamiento sintomático para pacientes que no están recibiendo un tratamiento intensivo y como terapia puente antes de los agentes hipometilantes (29).

Tratamiento para LMMC

Agentes hipometilantes

Los agentes hipometilantes, incluidas la azacitidina y la decitabina, inducen la hipometilación al inhibir la ADN metiltransferasa. Son los únicos agentes aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) para el manejo de la LMMC. La terapia con agentes hipometilantes puede ser más efectiva en pacientes con riesgo intermedio o alto que tienen citopenias o están en etapas más avanzadas de la enfermedad. El índice global de respuesta es de 25 a 58% con decitabina y 14 a 73% con Azacitidina (34).

Por otro lado, la cedazuridina/decitabina oral es el fármaco más nuevo aprobado por la FDA para tratar la LMMC. Aunque es poco probable que afecte significativamente los resultados de los pacientes con LMMC en comparación con la terapia con agentes hipometilantes administrados por vía parenteral, debería mejorar significativamente su calidad de vida (15).

Agentes estimulantes de la eritropoyetina

Los agentes estimulantes de la eritropoyetina en la LMMC se reservan para pacientes con niveles bajos de eritropoyetina, enfermedad de bajo riesgo y anemia sintomática o dependiente de transfusiones (35).

Por lo tanto, se recomienda su uso en la anemia sintomática en pacientes que no estén recibiendo un tratamiento definitivo como ASCT (35). La transfusión de glóbulos rojos es la única opción para la anemia refractaria a los agentes estimulantes de la eritropoyetina u otros tratamientos. Sin embargo, la transfusión repetitiva de glóbulos rojos conlleva el riesgo de sobrecarga de hierro. Por ende, los pacientes con LMMC con dependencia de transfusiones necesitan terapia de quelación de hierro (1).

Tratamiento para MS

Interferón (IFN)- α

El IFN- α tiene actividad clínica en la MS sintomática, varios informes de casos han demostrado que mejora los síntomas de desgranulación de mastocitos, disminuye la infiltración de mastocitos en la médula ósea y mejora la ascitis, hepatoesplenomegalia, las citopenias relacionadas con la mastocitosis, hallazgos cutáneos y osteoporosis (36). El tratamiento con IFN- α no es uniformemente efectivo, la dosis eficaz de la terapia no es clara, sin embargo, la administración simultánea de corticosteroides (prednisona) puede mejorar su capacidad y tolerabilidad. El tiempo estimado para una adecuada respuesta es de 1 año o más (10).

Imatinib

Está aprobado por la FDA para el tratamiento de adultos con MS sin la mutación KIT D816V, casos raros de MS que albergan una mutación de KIT sensible a imatinib o pacientes con estado mutacional desconocido. Sin embargo, este fármaco juega un papel limitado en el manejo de pacientes con la mutación en el gen KIT, muestra respuestas globales entre 20 a 30% (33).

Cladribina

La cladribina no está aprobada por la FDA para MS debido a su perfil de toxicidad, pero se usa de forma no autorizada en pacientes con MS avanzada, en vista de que puede ser particularmente útil cuando se requiere una reducción rápida de la enfermedad. También puede ser útil en pacientes con síntomas graves relacionados con la liberación de mediadores de mastocitos o enfermedad ósea que no responde a la terapia con fármacos anti mediadores o bisfosfonatos. Este fármaco tiene 50% de respuesta global (25).

Agentes en investigación

Actualmente, se están desarrollando nuevos fármacos dirigidos a las características únicas de las células hematopoyéticas, diversas señales que contribuyen a la transformación y proliferación malignas, y mutaciones específicas y marcadores de superficie. Los nuevos fármacos con potencial terapéutico para la LMMC, son los inhibidores de la quinasa 2 de Janus (inhibidores de JAK2) (ruxolitinib y pacritinib), los inhibidores de la vía de señalización de la proteína quinasa activada por mitógenos/RAS (tipifarnib y trametinib), proteína de fusión recombinante con interleucina-3 y toxina (tagraxofusp) y anticuerpo monoclonal antifactor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (lenzilumab) (31).

Dado que estos nuevos agentes todavía están limitados por su baja eficacia y toxicidad, su utilidad debe probarse mediante estudios antes de que puedan introducirse en la práctica clínica (15).

Así mismo, se están desarrollando fármacos terapéuticos para un tratamiento enfocado en las mutaciones presentes en la Mastocitosis sistémica. Avapritinib es un inhibidor de la tirosina cinasa que inhibe selectivamente la mutación activadora del gen KIT, incluido KIT D816V. También inhibe la mutación análoga en PDGFRA. De igual modo, el fármaco DCC-2618 se encuentra en estudios, este medicamento inhibe de forma potente las mutaciones KIT que son resistentes a los inhibidores de cinasa convencionales (37).

Pronóstico

La LMMC asociada con mastocitosis sistémica puede tener un peor pronóstico que casos similares sin enfermedad de mastocitos (22). El pronóstico de aquellos pacientes con una etapa avanzada de la enfermedad, en términos de progresión y supervivencia, se encuentra asociado con el tipo y cantidad de lesiones moleculares presentes. La presencia de mutaciones en genes más allá de KIT D816V (SRSF2, ASXL1, RUNX1), se ha asociado con una peor sobrevida global (38).

Las mutaciones de la vía RAS desencadenan la señalización y proliferación celular y se han asociado con el crecimiento independiente de citoquinas de células progenitoras de LMMC, transformación de LMA y supervivencia deficiente (39).

RESULTADOS

En este análisis se examinaron aspectos relacionados con el diagnóstico, tratamiento y el pronóstico en individuos con Leucemia mielomonocítica crónica asociada a mastocitosis sistémica. Identificar tempranamente y aplicar un enfoque terapéutico multidisciplinario son esenciales para mejorar los resultados y la calidad de vida de los pacientes. A través de los análisis realizados se presentarán datos relevantes que contribuirán a una comprensión más profunda de esta enfermedad.

Tabla 1

Consideraciones diagnósticas.

Autor	Año	Tipo de estudio	Resultados
Reiter et al., (25)	2020	Artículo de revisión	<ul style="list-style-type: none"> - El estudio para MS incluye examen de frotis de aspirado de sangre periférica y médula ósea, inmunohistoquímica (triptasa, CD117, CD25, ±CD30) y evaluar NHA (evaluación histopatológica). - Debido a que el infiltrado de mastocitos en MS-NHA puede ser sutil, se debe realizar una tinción inmunohistoquímica con triptasa en neoplasias como LMMC. - Pruebas auxiliares, como la citometría de flujo (caracterización fenotípica de NHA), el cariotipo, la PCR cuantitativa KIT D816V y los paneles de genes mieloides NGS.
Lee H. (12)	2023	Artículo de revisión	<ul style="list-style-type: none"> - Cumple con los criterios de la OMS para MS y NHA (LMMC). - MS realizar un NSG para neoplasias mieoide. - NGS para el análisis de mutaciones KIT D816V en MS puede ayudar a predecir qué pacientes albergan una NHA no detectada.
Valent P et al., (3)	2023	Artículo de revisión	<ul style="list-style-type: none"> - LMMC-MS, los monocitos neoplásicos muestran KIT D816V en la mayoría de los casos. - Estudios moleculares para definir la

			<p>mutación KIT mediante secuenciación de última generación (NGS) en células neoplásicas y así confirmar la presencia de MS y la presencia o ausencia de una determinada NHA.</p> <p>- Panel NGS para neoplasias mieloides.</p>
Zanotti et al., (6)	2021	Artículo de revisión	<p>- Criterios de la OMS para MS y LMMC.</p> <p>- Estudio citogenético de médula ósea obligatorio en MS avanzadas o sospecha de neoplasia mieloides concomitante.</p> <p>- NGS para determinar mutaciones mieloides.</p> <p>- Frotis sangre periférica para excluir signos de una neoplasia hematológica asociada (displasia, monocitosis, eosinofilia).</p> <p>- Detección de la mutación KIT D16V en MO.</p> <p>- Evaluación de la médula ósea debe incluir el grado de infiltración, la atipia de los mastocitos clonales, la presencia de fibrosis y signos de otras NHA.</p>
Valent P et al., (7)	2019	Artículo de revisión	<p>- Importante cumplir los criterios de diagnóstico de la OMS para MS y para LMMC clásica para diagnosticar MS-LMMC.</p> <p>- Examinar la médula ósea y los monocitos sanguíneos para detectar KIT D816V en todos los pacientes con sospecha LMMC-MS.</p> <p>- Estudios moleculares (KIT D816V) en LMMC para documentar variantes especiales como MS.</p> <p>- MS-LMMC evaluar los monocitos CD14 +, células progenitoras CD34 + y células CD117 +/ KIT + y triptasa</p>

			<p>mediante inmunohistoquímica en biopsia de MO.</p> <ul style="list-style-type: none"> - En casos cuando además de la LMMC se sospecha MS, se deben aplicar anticuerpos específicos de linaje adicionales como CD3, CD20 o CD25.
Radia et al., (8)	2020	Artículo de revisión	<ul style="list-style-type: none"> - Cumple los criterios generales de MS y de LMMC. - Evaluar el hemograma completo, la fórmula leucocitaria y la hematopoyesis de base en todos los casos de MS para investigar la posibilidad de una NHA, siendo la LMMC la más frecuente. - Triptasa sérica. - Análisis de mutación KIT D816V. - Un panel de genes mieloides es útil para evaluar MS-NHA.
Tzankov et al., (9)	2019	Artículo de revisión	<ul style="list-style-type: none"> - Cumplir con criterios de la OMS para MS y para LMMC. - La inmunotinción con triptasa debe realizarse en todos los casos de LMMC para capturar una MS. - NGS en MS-NHA para detectar mutaciones mieloides somáticas adicionales. - Evaluar en la médula ósea y en sangre periférica la presencia de la mutación KIT D816V como indicador de afectación multilinaje en MS-NHA.
Ilenia et al., (19)	2020	Artículo de revisión	<ul style="list-style-type: none"> - Para MS-LMMC es necesario cumplir con criterios de diagnóstico tanto para MS como para la LMMC. - LMMC histológicamente se puede pasar por alto una proliferación simultánea de mastocitos. Por esto, las muestras de

			<p>médula ósea deben evaluarse mediante inmunotinciones con CD117 y/o triptasa, CD25 y un análisis de mutación KIT D816V.</p> <p>- Citometría de flujo en la LMMC detectará un aumento en mastocitos que pueden mostrar una expresión aberrante de marcadores como CD2, CD25 y/o CD30.</p>
Itzykson et al., (31)	2018	Artículo de revisión	<p>- Biopsia de médula es útil en el diagnóstico de LMMC, puede permitir la detección de infiltración con mastocitos, en pacientes con mastocitosis sistémica y LMMC concomitantes.</p> <p>- Las pruebas de mutación KIT D816V y triptasa sérica ayudan a identificar casos con mastocitosis sistémica asociada con LMMC si el análisis morfológico sugiere esta asociación.</p>

Tabla 2*Estrategias de tratamiento.*

Autor	Año	Tipo de estudio	Resultado
Reiter et al., (25)	2020	Artículo de revisión	<p>-Actualmente no hay datos que hayan establecido que la inhibición de KIT (midostaurina y avapritinib) pueda alterar la tasa de progresión a LMA o prolongar la sobrevida general en pacientes con MS-NHA.</p> <p>- En pacientes con NHA-MS se debe considerar el trasplante alogénico de células madre, dependiendo del tipo de NHA y el</p>

estado de la enfermedad.

Tanaka et al., (1)	2019	Artículo de revisión	<p>- En la MS-LMMC las lesiones oncogénicas que preceden a las mutaciones KIT probablemente sean responsables de un fenotipo de enfermedad más agresivo, resistencia al tratamiento y supervivencia más corta.</p> <p>- La midostaurina es un inhibidor de la tirosina quinasa aprobado con actividad contra KIT D816V demostró una tasa de respuesta general del 60% entre pacientes con MS – NHA.</p> <p>- Tratamiento de MS-NHA se centra en qué componente de la enfermedad requiere una intervención más inmediata.</p>
Valent et al., (7)	2019	Artículo de revisión	<p>- Los fármacos dirigidos a KIT D816V a veces pueden inducir una disminución importante en el recuento de monocitos en pacientes con MS-LMMC.</p> <p>- El tratamiento de MS-LMMC debe ser bidireccional: el componente MS debe tratarse como si no se hubiera diagnosticado LMMC y la LMMC debe manejarse como si no se hubiera encontrado MS.</p> <p>- En muchos casos de MS-LMMC el componente de MS sólo se trata sintomáticamente.</p> <p>- En pacientes con MS-LMMC, la midostaurina puede resultar en el control de la enfermedad, especialmente la LMMC que presenta KIT D816V. Sin embargo, en muchos casos se producen recaídas.</p>
Zanotti et al., (6)	2021	Artículo de revisión	<p>- El tratamiento de la MS-NHA es complejo y depende tanto de la agresividad de la MS como del tipo de NHA.</p> <p>- Se adapta a la forma más agresiva o consiste</p>

			<p>en un tratamiento combinado.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se pueden obtener respuestas con midostaurina y avapritinib. - El trasplante alogénico de células madre en MS avanzada puede ser una opción si la neoplasia hematológica asociada (LMMC) tiene una indicación, considerando que el pronóstico es muy severo.
Lee H. (12)	2023	Artículo de revisión	<ul style="list-style-type: none"> - En MS-NHA se recomienda el tratamiento por separado de cada patología, como si el otro no estuviera presente. Esto conduce al tratamiento del componente NHA (LMMC), ya que la mayoría de estudios sugieren que la progresión de la enfermedad está relacionada con este componente. - Puede darse el tratamiento secuencial de cada componente; sin embargo, aún se desconoce la secuencia de tratamiento óptima. - El trasplante alogénico de células madre puede mejorar la supervivencia en pacientes con MS-NHA. - Debido resultados favorables, la midostaurina se ha convertido en una opción de terapia para pacientes con MS-NHA. - En MS la recuperación hematológica parcial podría ser atribuible al efecto mielosupresor de avapritinib o a la presencia de NHA concomitante.
Blackmon et al., (4)	2022	Revisión sistemática	<ul style="list-style-type: none"> - Los pacientes con LMMC asociada con mastocitosis sistémica con mutación KIT D816V pueden responder a la midostaurina.
Coltoff et al., (22)	2019	Artículo de revisión	<ul style="list-style-type: none"> - Los pacientes con MS-NHA deben recibir tratamiento tanto para MS como para la neoplasia asociada. Es importante considerar la NHA como secundaria al desarrollo de MS, que confiere un mal pronóstico. - Pacientes con MS-NHA deben tratarse como si tuvieran una enfermedad de alto riesgo. - Pacientes de MS con remisión completa o respuesta de NHA, deben ser considerados

			para un trasplante alogénico de células madre para consolidar su respuesta.
Thomopoulos et al., (24)	2020	Artículo de revisión	- En los casos de LMMC con mastocitosis sistémica concomitante, ambas neoplasias deben tratarse simultáneamente, como si no coexistieran.

Tabla 3

Evolución.

Autor	Año	Tipo de estudio	Resultado
Zanotti et al., (6)	2021	Artículo de revisión	<ul style="list-style-type: none"> - Peor pronóstico la implicación de una mutación KIT D816V y la presencia y número de mutaciones en genes distintos de KIT (SRSF2, ASXL1, RUNX1). - Variables asociadas con peor pronóstico: edad > 60 años, niveles séricos bajos de albúmina, niveles elevados de β2-microglobulina sérica y fosfatasa alcalina.
Radia et al., (8)	2020	Artículo de revisión	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con MS-NHA y mutaciones secundarias adicionales tienen un peor pronóstico. - Pacientes con mutaciones SRSF2, ASXL1 y RUNX1 además de KIT D816V tienen una tasa de supervivencia general significativamente reducida.
Coltoff et al., (22)	2019	Artículo de revisión	<ul style="list-style-type: none"> - MS-NHA tiene mal pronóstico comparándolas con otras variantes de la patología, y la supervivencia general depende principalmente de la neoplasia asociada. - Es difícil cuantificar la contribución relativa de la mastocitosis a los hallazgos típicos B y C en pacientes con MS-NHA, - La media de sobrevida general en la mayor serie de casos documentada fue de 15 meses en la MS-LMMC.
Villaespesa et al., (38)	2020	Artículo de revisión	<ul style="list-style-type: none"> - Pronóstico de la supervivencia general de los pacientes con MS-NHA se acorta significativamente. - La ausencia de mutaciones en genes distintos del KIT que incluye SRSF2, ASXL1 y RUNX1 podría asociarse con un mejor pronóstico en términos de supervivencia general en pacientes con MS-NHA.
Pardanani et al., (40)	2021	Artículo de revisión	<ul style="list-style-type: none"> - La mediana de supervivencia general en MS-NHA fue de 24 meses. - Los pacientes con MS-LMMC tienen una supervivencia general de 15 meses.

Tremblay et al., (30)	2021	Artículo de revisión	<p>- La LMMC asociada con MS puede tener un peor pronóstico que casos similares sin enfermedad de mastocitos.</p> <p>- Las mutaciones en ASXL1 se han establecido como predictores de enfermedad agresiva y supervivencia general inferior.</p> <p>- Las mutaciones SRSF2, SETBP1, RUNX1, NRAS y EZH2 afectan negativamente a la supervivencia general.</p>
Valent et al., (7)	2023	Artículo de revisión	<p>- Las mutaciones en SRSF2, ASXL1 y RUNX1 se asocian con un pronóstico particularmente malo, especialmente cuando se detectan dos o tres de estas mutaciones.</p>
Lee H (12)	2023	Artículo de revisión	<p>- MS- NHA Para evaluar el riesgo de mal pronóstico con parámetros clínicos como edad >60 años, anemia, trombocitopenia, niveles séricos elevados de triptasa, fosfatasa alcalina y microglobulina β_2, y mutaciones somáticas adicionales (SRSF2, ASXL1 y RUNX1).</p>

DISCUSIÓN

Los estudios previamente analizados proporcionan información valiosa sobre el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la Leucemia Mielomonocítica Crónica asociada a Mastocitosis Sistémica. Estas investigaciones contribuyen a la comprensión de las particulares manifestaciones clínicas y patológicas de pacientes diagnosticados con esta patología.

En relación al diagnóstico, debido a que la LMMC asociada a MS es una enfermedad poco común y compleja, a veces se pasa por alto la presencia concomitante de la MS en algunos pacientes con LMMC (37). En otros casos, la LMMC se identifica mucho antes de que se detecte la MS de manera accidental o después de descubrir la mutación en el gen KIT D816V. Por lo tanto, se ha establecido que para diagnosticar MS-LMMC, es esencial cumplir con los criterios diagnósticos de la OMS 2022 para la MS y los criterios de diagnóstico de la LMMC clásica (3).

Los estudios resaltan que para investigar la LMMC asociada a MS es necesario examinar frotis de sangre periférica y aspirado de médula ósea, realizar biopsias de médula ósea e implementar técnicas de inmunohistoquímica para cuantificar y caracterizar los mastocitos, así como evaluar la LMMC a través de histopatología. Dado que la infiltración de mastocitos puede ser sutil, es crucial llevar a cabo una tinción inmunohistoquímica con triptasa (35).

También se ha identificado la importancia de pruebas adicionales como la citometría de flujo, el cariotipo, la hibridación in situ con fluorescencia PDGFRA en casos de eosinofilia, la PCR cuantitativa para KIT D816V y paneles de secuenciación de genes mieloides de próxima generación (NGS) para el diagnóstico. En la práctica clínica habitual, investigaciones adicionales como imágenes o biopsias de piel, tracto intestinal o hígado suelen basarse en características clínicas y de laboratorio anormales (32).

En términos de concordancia con investigaciones previas, se ha establecido que es fundamental examinar la médula ósea y los leucocitos sanguíneos para determinar la existencia de la mutación KIT D816V en todos los pacientes con sospecha de LMMC, dado que casi todos los pacientes con MS-LMMC manifiestan esta mutación en los monocitos neoplásicos (26).

Varios estudios revisados respaldan y determinan que la identificación de la mutación recurrente KIT D816V y el uso de paneles de secuenciación de próxima generación (NGS) para analizar las variantes genéticas de la MS son aspectos cruciales para el diagnóstico y la creación de sistemas de puntuación de pronóstico (26,32).

Sin embargo, también se han identificado desafíos y aspectos pendientes en la literatura. Por ejemplo, surge como un desafío importante que es como integrar los marcadores tradicionales de carga de mastocitos, es decir el porcentaje de infiltración en la médula ósea y los niveles de triptasa en suero, con los datos moleculares, como la frecuencia del alelo variante D816V y los paneles de secuenciación de próxima generación. Estos aspectos requieren más investigación para ofrecer mayor claridad en el diagnóstico y el pronóstico en el contexto de las diversas presentaciones clínicas y trayectorias naturales de MS-LMMC (26).

En lo que respecta al manejo de la LMMC asociada a MS, a pesar de su diversidad clínica y patológica, gran parte de pacientes enfrentan un panorama desalentador, con escasas opciones de tratamiento específicas para esta condición. Los estudios examinados proporcionaron información relevante sobre el manejo y pronóstico de los pacientes afectados por esta enfermedad (3). Se destaca que la finalidad del tratamiento es prolongar la supervivencia, aunque resulta complicado determinar si el componente de Mastocitosis Sistémica (MS) o la LMMC es el principal causante del daño en los órganos y, en consecuencia, cuál requiere una terapia más urgente. Por tanto, se recomienda abordar ambas neoplasias de manera simultánea, sin considerar su coexistencia (15). En muchas ocasiones, el componente de Mastocitosis Sistémica se trata solamente para aliviar los síntomas (6).

Estas evidencias tienen implicaciones significativas para la práctica clínica, ya que se ha identificado que, en gran parte de los pacientes con MS, a menudo se requiere terapia citorreductora para mitigar la disfunción orgánica relacionada con la enfermedad, lo cual justifica el enfoque de tratar tanto la LMMC como la MS (37). Igualmente, se ha visto alta incidencia de respuestas favorables con el uso de inhibidores de KIT D816V, especialmente la midostaurina y el avapritinib. No obstante, a pesar de la falta de una evaluación integral de la respuesta del componente de LMMC a la inhibición de KIT, se resalta la posibilidad de una disminución significativa en el recuento de monocitos en pacientes con MS-LMMC al emplear medicamentos dirigidos al KIT D816V (32).

Así también, otras alternativas para la citorreducción abarcan la utilización de cladribina o interferón- α , aunque aún falta establecer comparaciones directas entre ellas. En pacientes que son candidatos adecuados y presentan un pronóstico particularmente negativo, el propósito del tratamiento es lograr la remisión para proceder a un trasplante alogénico de células madre (ASCT), que actualmente es el único enfoque terapéutico con potencial de curación (6).

Adicionalmente, se ha identificado otros estudios relevantes que indican que los pacientes con reordenamientos en el gen PRGFRA podrían obtener un beneficio sustancial al recibir

tratamiento con imatinib. En el caso de la LMMC con mutación JAK2 V617F, se sugiere que el tratamiento con ruxolitinib podría ser beneficioso. Sin embargo, se debe evaluar la viabilidad de un trasplante alogénico en estos pacientes, ya que existe gran riesgo de progresión hacia Leucemia Mieloide Aguda (LMA) (31).

En complemento, se ha identificado que en muchas ocasiones se utilizan Agentes Estimulantes de la Eritropoyetina, hidroxiurea y agentes hipometilantes como 5- azacitidina y decitabina para tratar la LMMC (11).

En relación al pronóstico, la mayoría de las investigaciones revisadas indican que la perspectiva es desfavorable para MS-NHA, sobre todo en las personas de edad avanzada. Junto a la edad, diversos factores pronósticos han sido documentados. La existencia de esplenomegalia y altos niveles de fosfatasa alcalina se asocian con un pronóstico negativo, mientras que la existencia de una o más mutaciones ejerce un efecto adverso en el resultado (33).

Por ejemplo, en estudio realizado en 2019 resalta que la mediana de supervivencia general para pacientes con MS-LMMC es de 15 meses, y se observó una tasa de transformación leucémica del 6% en este grupo (37). De igual manera, los hallazgos de otro estudio realizado en el 2023 indica que en pacientes con MS-NHA que presentan una NHA de bajo riesgo, como la LMMC de bajo riesgo, la enfermedad puede evolucionar hacia una Leucemia Mieloide Aguda (LMA) secundaria, dando lugar a LMA-MS. En ocasiones, tanto el componente de Mastocitosis Sistémica como el componente de enfermedad hematológica asociada (NHA) progresan en conjunto (3).

Asimismo, Valent (2023) menciona que el pronóstico de los pacientes con un estadio avanzado de MS se correlaciona con el tipo y número de mutaciones presentes. Aquellos con múltiples lesiones genéticas presentan un pronóstico más desfavorable. Las mutaciones en los genes SRSF2, ASXL1 y RUNX1 se relacionan con un pronóstico particularmente sombrío, especialmente cuando dos o tres de estas mutaciones están presentes. En muchos de estos pacientes, se diagnostica LMMC asociada a MS, y se desarrolla LMA durante el seguimiento de la enfermedad (3).

CONCLUSIONES

En conclusión, la patogénesis y la presentación clínica de la leucemia mielomonocítica crónica asociada a mastocitosis sistémica son complejas y multifactoriales. Estas enfermedades están relacionadas con mutaciones en el receptor KIT y otros genes, que causan proliferación y supervivencia anormales de mastocitos y células mieloides.

La evaluación completa, que incluye características histopatológicas, pruebas moleculares, citogenética, análisis de sangre y evaluación inmunofenotípica, es necesaria para diagnosticar estas enfermedades. La Organización Mundial de la Salud establece criterios diagnósticos precisos.

En cuanto a su tratamiento, es individualizado y depende factores como el riesgo citogenético, la carga de enfermedad y los síntomas del paciente. Las opciones de tratamiento van desde la observación y el manejo de los síntomas hasta el trasplante de células madre hematopoyéticas.

El pronóstico de estas enfermedades puede ser variable, y factores como las mutaciones genéticas adicionales y el estadio de la enfermedad afectan su evolución. Es fundamental para los pacientes una evaluación continua y un seguimiento cercano para garantizar un manejo adecuado y optimizar el estilo de vida. Además, la investigación de nuevos tratamientos y terapias dirigidas ofrece esperanza para mejorar el pronóstico de estos trastornos en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tanaka TN, Bejar R. MDS overlap disorders and diagnostic boundaries. *Blood*. 2019;133(10):1086–95.
2. Njue L, Porret N, Fux M, Bacher U, Banz Y, Rovó A. Systemic mastocytosis with an associated hematological neoplasm: One or two entities? *EJHaem*. 2020;1(1):353.
3. Valent P, Akin C, Sperr WR, Horny HP, Arock M, Metcalfe DD, et al. New Insights into the Pathogenesis of Mastocytosis: Emerging Concepts in Diagnosis and Therapy. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2023;18(1):361–86.
4. Blackmon A, Amanam I, Malki MM Al, Ali H, Otoukesh S. Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML): A systematic Review of Literature and Update. *J Cancer Sci Clin Ther*. 2022;6(1):133–45.
5. Wiseman DH, Baker SM, Dongre A V., Gurashi K, Storer JA, Somervaille TC, et al. Chronic myelomonocytic leukaemia stem cell transcriptomes anticipate disease morphology and outcome. *EBioMedicine*. 2020;58.
6. Zanotti R, Tanasi I, Crosera L, Bonifacio M, Schena D, Orsolini G, et al. Systemic Mastocytosis: Multidisciplinary Approach. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2021;13(1):2021068.
7. Valent P, Orazi A, Savona MR, Patnaik MM, Onida F, Van De Loosdrecht AA, et al. Proposed diagnostic criteria for classical chronic myelomonocytic leukemia (CMML), CMML variants and pre-CMML conditions. *Haematologica*. 2019;104(10):1935–49.
8. Radia DH, Green A, Oni C, Moonim M. The clinical and pathological panoply of systemic mastocytosis. *Br J Haematol*. 2020;188(5):623–40.
9. Tzankov A, Duncavage E, Craig FE, Kelemen K, King RL, Orazi A, et al. Mastocytosis Lessons Learned From the 2019 Society for Hematopathology/European Association for Haematopathology Workshop. *Am J Clin Pathol*. 2021;155(2):239–66.
10. Li Z. New Insights into the Pathogenesis of Systemic Mastocytosis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9).
11. Patnaik MM, Parikh SA, Hanson CA, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukaemia: a concise clinical and pathophysiological review. *Br J Haematol*. 2014;165(3):273–86.
12. Lee HJ. Recent advances in diagnosis and therapy in systemic mastocytosis. *Blood Res*. 2023;58: S96–108.
13. Panz-Klapuch M, Woźniczka K, Kocłęga A, Kopińska A, Boral K, Grygoruk-Wiśniowska I, et al. Systemic mastocytosis with chronic myelomonocytic leukemia followed by transformation into acute myeloid leukemia. *Acta Haematol Pol*. 2020;51(1):51–5.

14. El Hussein S, Wang SA, Pemmaraju N, Khoury JD, Loghavi S. Chronic Myelomonocytic Leukemia: Hematopathology Perspective. *J Immunother Precis Oncol.*;4(3):142–9.
15. Chan O, Renneville A, Padron E. Chronic myelomonocytic leukemia diagnosis and management. *Leukemia.* 2021;35(6):1552–62.
16. Fontana D, Elli EM, Pagni F, Piazza R. Myelodysplastic Syndromes/Myeloproliferative Overlap Neoplasms and Differential Diagnosis in the WHO and ICC 2022 Era: A Focused Review. *Cancers (Basel).* 2023;15(12):3175.
17. Pizzi M, Gurrieri C, Orazi A. What's New in the Classification, Diagnosis and Therapy of Myeloid Leukemias. *Hemato.* 2023;4(2):112–34.
18. Valent P, Oude Elberink JNG, Gorska A, Lange M, Zanotti R, van Anrooij B, et al. The Data Registry of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM): Set Up, Projects, and Perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(1):81–7.
19. Ilenia V, Arber D, Orazi A. How I investigate chronic myelomonocytic leukemia. *Int J Lab Hematol.* 2020;42(2):101–8.
20. Patnaik MM, Tefferi A. Chronic Myelomonocytic Leukemia: Focus on Clinical Practice. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(2):259–72.
21. Derlin T, Clauditz TS, Sebastian B, Bannas P. 18F-FDG PET/CT for staging and detection of extramedullary organ involvement in chronic myelomonocytic leukemia. *Clin Nucl Med.* 2014;39(9):811–2.
22. Coltoff A, Mascarenhas J. Relevant updates in systemic mastocytosis. *Leuk Res.* 2019; 81:10–8.
23. Valent P, Akin C, Hartmann K, Alvarez-Twose I, Brockow K, Hermine O, et al. Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal. *Hemasphere.* 2021;5(11): E646.
24. Thomopoulos T, Bouhla A, Papageorgiou S, Pappa V. Chronic myelomonocytic leukemia - a review. *Expert Rev Hematol.* 2020;14(1):59–77.
25. Reiter A, George TI, Gotlib J. New developments in diagnosis, prognostication, and treatment of advanced systemic mastocytosis. *Blood.* 2020;135(16):1365–76.
26. Hunter A, Newman H, Solary E, Geissler K, Palomo L, Zamora L, et al. Subclonal KIT D816V Mutations Are Prevalent in Chronic Myelomonocytic Leukemia and Correlate with Distinct Phenotypic Features. *Blood.* 2022;140: 9824–7.
27. Weiler CR, Akin C. Accurate Diagnosis and Prognosis in Systemic Mastocytosis: The Role of Mutational Analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2020;8(9):3128–9.

28. Kwon J. Diagnosis and treatment of chronic myelomonocytic leukemia. *Blood Res.* 2021 ;56(0):S5–16.
29. Patnaik MM, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukemia: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2022;97(3):352–72.
30. Tremblay D, Rippel N, Feld J, El Jamal SM, Mascarenhas J. Contemporary Risk Stratification and Treatment of Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Oncologist.* 2021;26(5):406.
31. Itzykson R, Fenaux P, Bowen D, Cross NCP, Cortes J, De Witte T, et al. Diagnosis and Treatment of Chronic Myelomonocytic Leukemias in Adults. *Hemasphere.* 2018;2(6).
32. Naumann N, Lübke J, Baumann S, Schwaab J, Hoffmann O, Kreil S, et al. Adverse Prognostic Impact of the KIT D816V Transcriptional Activity in Advanced Systemic Mastocytosis. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021;22(5):2562.
33. Rossignol J, Polivka L, Maouche-Chrétien L, Frenzel L, Dubreuil P, Hermine O. Recent advances in the understanding and therapeutic management of mastocytosis. *F1000 Faculty Rev.* 2019;1–15.
34. Xu R, Li M, Wu P, Deng C, Geng S, Huang X, et al. Hypomethylating agents in the treatment of chronic myelomonocytic leukemia: a meta-analysis and systematic review. *Hematology.* 2021;26(1):312–20.
35. Valent P. Oligo-monocytic CMML and other pre-CMML states: Clinical impact, prognostication and management. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2020;33(2):101137.
36. Mannelli F. Catching the clinical and biological diversity for an appropriate therapeutic approach in systemic mastocytosis. *Ann Hematol.* 2021;100(2):337–44.
37. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2019;94(3):363–77.
38. Piris Villaespesa M, Alvarez Twose I. Systemic Mastocytosis: Following the Tyrosine Kinase Inhibition Roadmap. *Front Pharmacol.* 2020; 11:443.
39. Kuykendall AT, Hunter A, Zhang L, Padron E, Talati C, Komrokji RS. Bone Marrow Mastocytosis Is Independently Associated with Inferior Survival in Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Blood.* 2019;134.

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Samantha Nicole Aucapiña Illescas portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0150048163**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA ASOCIADA A MASTOCITOSIS SISTÉMICA: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **15 de abril de 2024**

F: 
.....
Samantha Nicole Aucapiña Illescas
C.I. 0150048163