

J. Sillero F. de Cañete

**Los desórdenes  
mieloproliferativos,  
medio siglo después**



## Prólogo

Francisco Redondo  
Álvaro

***M**e pide el Dr. José María Sillero que prologue uno de sus, como siempre, interesantes, completísimos y actualísimos trabajos, que trata sobre Desórdenes mieloproliferativos. Que el Dr. Sillero escribe las revisiones de este tipo con todo rigor, es algo de sobra conocido por cualquiera de los lectores de Seminario Médico. También se conocen relativamente bien las razones que le impulsan a hacerlo. Se sabe que es un trabajador impenitente, que maneja con extraordinaria soltura la más moderna y exigente bibliografía médica, que tiene un talento especial para conjugar estas indagaciones con su larga y rica experiencia profesional y, finalmente, que está especialmente dotado –son ya muchos los escritos que tiene publicados– para la exposición didáctica, llena de claridad y exactitud, de todos los temas a los que aplica su pluma, haciendo sencillos y legibles los que no dejan de ser a veces complicadísimos asuntos. Las razones por las que yo escribo este prólogo no son tan evidentes. Pero, puestos a explicarlo todo, el propio Dr. Sillero da también dos, reunidas en un mismo párrafo: porque me considera su amigo y porque tuve la suerte de conocer personalmente a Dameshek. Lo primero es absolutamente verdad, que no se pone uno a escribir en pleno verano para responder a la petición de una persona no grata. Lo segundo también, porque, efectivamente, tuve la suerte, el privilegio, de conocer a ese excelente médico que fue Wi-*

*William Dameshek. En cualquier caso, para la mejor comprensión de lo que yo pueda escribir aquí, el lector debe tener presente que conocí al gran hematólogo en Nueva York, en 1966-1967, y que yo tenía entonces algo más de veinticinco años.*

*Tal como he planeado este prólogo –y como he convenido con el Dr. Sillero– no tendría ni que haber leído su trabajo, porque mi empeño no va a ser el de una revisión crítica del mismo, sino que va a tener otro signo. Pero, naturalmente, lo he hecho. Sólo para convencerme, una vez más, de algo ya muy razonadamente presentido, que hago resaltar ahora y que me dispensa de discutir los detalles del estudio: analizar críticamente lo expuesto a lo largo del mismo, resulta absolutamente innecesario. Porque, en mi entender, todo lo recogido en él está inteligentemente espigado de la literatura pertinente, sólidamente ensamblado y estructurado, y muy pedagógicamente expuesto. No creo que se pueda ayudar al lector distrayéndole con comentarios o apreciaciones, que no aportarían nada nuevo a lo tan claramente preparado y orquestado por el autor.*

*Arranca el Dr. Sillero con la cita de un conocido artículo de Dameshek, como autor único, Some speculations on the myeloproliferative syndromes, aparecido en Blood, en el año 1951. Y sí tengo que decir que ha escogido muy bien el punto de partida porque, en efecto, este es un trabajo verdaderamente seminal –publicado en la revista que el propio Dameshek fundó en el año 1946 y de la que fue Editor Jefe hasta su muerte– en el que se define y dibuja el concepto de «enfermedades mieloproliferativas». Yo voy a citar ahora otro trabajo, de varios autores, pero solamente porque conviene a mis propósitos. Me refiero al que apareció en septiembre de 1946, en la revista JAMA, con el título Nitrogen mus-*

tard therapy. Use of methyl-bis (beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris(beta-chloroethyl) amine hydro-chloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders, *escrito por Louis S. Godman, Maxwell M. Wintrobe, William Dameshek, Morton J. Goodman, Alfred Gilman and Margaret T. McLennan (fue reimpresso en JAMA, 1984; 251:2255-61). Me interesa resaltar simplemente que este estudio recoge el que quizá fue el primer tratamiento quimioterápico de ciertas hemopatías y que lo firman, entre otros, Maxwell Wintrobe y William Dameshek. Ya se verá por qué individualizo a estos dos coautores.*

*William Dameshek es, a todos los efectos, americano, porque, aunque nació en Veronezh, Rusia, en el 1900, llegó a Estados Unidos con tres años. Se graduó en la Harvard Medical School, hizo el internado y la residencia en el Boston City Hospital y empezó a trabajar allí en el Laboratorio de Hematología. Fue luego Jefe de Hematología de la Tufts University Medical School, en el New England Medical Center. En los años cincuenta, algunos médicos internistas no estaban muy dispuestos a dejar de tratar a sus pacientes hematológicos y reconocer la existencia de una nueva especialidad médica. Incluso en los años sesenta todavía pude presenciar algunas disputas a la hora de tratar a estos enfermos en los diversos servicios del hospital. En cualquier caso, Dameshek fue capaz, en medio de estas adversidades, de contribuir muy activamente a la creación de la American Society of Hematology, que celebró su primera reunión oficial en Atlantic City, en 1958.*

*El interés de Dameshek por la hematología empezó ya en 1926, con la publicación de un artículo sobre los reticulocitos. Luego se interesó en otros aspectos de la especialidad, como las agranulocitosis, las intoxicaciones por benceno y*

*otras sustancias tóxicas, los síndromes hemolíticos, el papel del bazo en la regulación de la cinética celular hemática, las leucemias, etc. Hay una entidad nosológica que lleva su nombre, el síndrome de Spaet-Dameshek, descrito por Theodore H. Spaet y William Dameshek, en un trabajo publicado en el American Journal of Medicine, en 1952, con el título de Chronic Hypoplastic Neutropenia. Al final, en los últimos quince años de su vida, su interés se centró sobre todo en los aspectos inmunológicos de la hematología y en las posibles transiciones entre hemopatías benignas y malignas. En el año 1966, y ya nos acercamos a la época en que lo conocí, tras jubilarse en Boston, se vino a Nueva York, como Profesor de la Mount Sinai School of Medicine, que estaba entonces naciendo.*

*El Mount Sinai de Nueva York fue fundado, como hospital judío, en el año 1852, pero no tuvo una Escuela de Medicina asociada hasta los años sesenta del siguiente siglo. No es mi propósito extenderme sobre la historia de esta última, pero señalaré que la primera propuesta al Board of Trustees para su creación fue hecha en 1958, que el reconocimiento oficial le fue otorgado en el 1963 y que, finalmente, en el 1964 ya había establecidos seis departamentos de la Escuela. En el año 1966 el cuerpo docente contaba con 500 miembros y estos pasaron a 1500 en el momento de la inauguración, en el otoño del 1968. Desde 1958, uno de los médicos más activamente involucrados en la creación de la Escuela fue el Director del Departamento de Anatomía Patológica, el Dr. Hans Popper. Me he detenido un momento en todo esto, porque la razón de que el Dr. Dameshek viniera desde Boston a Nueva York, no fue otra que la de sumar alguien tan prestigioso como él a la naciente Escuela de Medicina del Monte Sinaí y porque ya ha salido el nombre de otra persona de la que me gustaría decir unas*

*palabras, el Dr. Hans Popper. Todo tiene su explicación.*

*El Dr. Hans Popper nació en Viena en el 1903 y obtuvo su título de médico en el 1928. A partir del año 1933 trabajó con el famoso Eppinger y bajo su influencia empezó a interesarse por los problemas de la patología hepática. Hans Eppinger fue un médico internista austriaco, dedicado especialmente a las enfermedades del hígado, que publicó un libro sobre el tema, Leberpathologie, en 1937. Un año antes había sido llamado a Moscú para atender a Stalin. Durante la guerra, parece probado que, junto con el también profesor Wilhelm Beigelbock, realizó experimentos en los prisioneros del campo de concentración de Dachau, carentes de la más elemental ética. Se suicidó, seguramente con veneno, un mes antes de tener que comparecer como testigo en el juicio de Nuremberg, en septiembre de 1946.*

*Hans Popper era judío y, por las razones que todos podemos suponer, abandonó Europa en 1938 y marchó a Chicago. Un año más tarde llegó su padre, que era también médico, e hizo su internado rotatorio, con más de setenta años, consiguiendo la licencia para trabajar en el estado de Illinois. Para no alargarme, el Dr. Popper, el hijo, llegó a Jefe del Departamento de Anatomía Patológica del Mount Sinai, en el que substituyó a Paul Klemperer, en 1957. Siguió fundamentalmente interesado en la patología hepática, con más de 800 trabajos y 28 libros sobre temas de hepatitis, cirrosis, hepatocarcinogénesis, trasplantes y tantos otros. Fue pionero en la utilización de nuevos instrumentos diagnósticos, como la microscopía de fluorescencia, electrónica, biología molecular, etc. Sin embargo, siempre pensó que el mejor instrumento de investigación era «una preparación teñida con hematoxilina-eosina conectada al cerebro». Por todos estos motivos, es considerado con razón*

*como uno de los padres de la Anatomía Patológica moderna y fue el fundador de la American Association for the Study of Liver Diseases y la International Association for the Study of Liver. Murió, después de conseguir toda clase de honores académicos, en mayo de 1988.*

*¿Por qué cuento todo esto de Popper? Porque fue gracias a él que llegué al Mount Sinai y tuve la oportunidad de conocer a William Dameshek. Y porque, tras hablar con él unas pocas veces, quedó ya para siempre en mí una idea, no sólo de la persona, sino del país en el que nos encontrábamos, que ya no podría morir jamás. Hasta aprendí con él una forma de cortesía extrema que alguna vez he utilizado, con las abismales distancias. Lo contaré todo muy brevemente.*

*Llevaba yo una carta para él del Dr. Carlos Marina Fiol, un eminente y conocido especialista de Digestivo en la Clínica de la Concepción, escrita en Madrid casi a última hora, unos días antes de mi viaje, y un poco por gusto, porque yo ya tenía un hospital para trabajar en Nueva York, un prestigioso hospital, cuyo nombre no viene ahora al caso. Recién llegado a Nueva York, antes de incorporarme a mi trabajo, fui a ver al Dr. Popper. No se olvide que era el año 1965, una época en la que, aquí en España, con un poco de mala suerte, había que esperar a lo mejor una hora entera para ver a cualquier personilla del ámbito médico o médico administrativo. Eso, si no te aparecía al final la secretaria del personaje para decirte que, lamentablemente, dificultades de última hora obligaban a la cancelación de la entrevista. Yo tenía veinticinco años y el mundo estaba allí, esperándome, pero en ocasiones todo se ponía muy difícil.*

*Llegué al Mount Sinai y en minutos me recibió el Dr. Popper. En cuanto vio la carta del Dr. Marina Fiol, hizo algo que no olvidaré jamás, porque me pareció una fórmula exquisita y elegante (ya*



*dije que él era vienés) para demostrar el interés, el aprecio, la consideración por una persona y que he tratado alguna vez de imitar modestamente, en alguna situación parecida. «No sabe usted, no se puede imaginar, lo que vale esa carta que trae en la mano», me dijo. Y no eran sólo palabras. Me preguntó cuánto iba a ganar en el hospital al que pensaba incorporarme y, tras mi respuesta, me dijo: «Pero yo puedo ofrecerle casi el doble». Yo tenía veinticinco años y no sabía que esas cosas pasaban en la vida, yo no había oído contar algo así, o remotamente parecido, que le hubiera sucedido a nadie. Fue un milagro que no me echara a llorar o me lanzara a volar por la ventana entreabierta.*

*Comprendí que el Dr. Marina no había exagerado cuando me habló en Madrid de su buena amistad con Popper. El Dr. Marina era unos pocos años más joven que él y habían coincidido en Viena –casi con toda seguridad, deduzco yo, en la clínica del citado profesor Eppinger– en años seguramente felices. Muchas veces, las amistades arraigan porque es la maravillosa y esquiva fiesta de la vida la que une en el recuerdo a los que compartieron sus gozos, más o menos fugaces o indescriptibles. De que el Dr. Marina fue feliz en Viena tengo pruebas incontrovertibles. Cuando, ya de vuelta de Estados Unidos, nos encontramos alguna vez, en alguna cena de la Fundación Jiménez Díaz, era una delicia oírle hablar en alemán con mi esposa, que es alemana, y hasta tararear nostálgicamente alguna cancioncilla de la Viena de los años treinta. El Dr. Marina Fiol murió, no sé exactamente la fecha ahora, pero tuvo que ser hacia el 1990 o 1991.*

*En Nueva York, tuve que ver algunas veces al Dr. Popper, porque los trámites para el cambio de hospital, con el tipo de visado que yo tenía, no eran fáciles, a pesar de que yo solicité la precep-*

*tiva autorización. Siempre fue muy amable. Yo hablaba pobremente el inglés, acababa de llegar. El Dr. Popper, que emigró a América con treinta y cinco años, tenía uno de los más formidables acentos alemanes que he oído jamás. Estaba siempre con la pipa en la mano o en la boca y hablaba en las dos circunstancias, indistintamente; no se preocupaba mucho de eso. Tampoco había gran diferencia en cuanto a la pureza de su dicción. No era sólo conmigo, era con todos. Él sabía que era igual, que no tenía que esforzarse con lo del acento. Lo que decía era siempre tan atinado, tan importante, que era la gente la que se tenía que fijar y concentrar para entenderle, para no perder una palabra suya, para superar esas pequeñas dificultades que suelen poner todos los oráculos, desde los tiempos más antiguos. Comprendí que eso era América: el Dr. Popper hablando un poco como le daba la gana y los demás, los americanos de nacimiento, los del inglés perfecto, escuchando embelesados y cautivados. Porque lo que decía iba a misa. O a la sinagoga, qué más da. Era extranjero. Eso allí nunca ha importado mucho, me di cuenta enseguida. Y esa es la América que se me metió en el corazón y ya no he querido, ni quizá podido, cambiar. Ya dije que tenía veinticinco años y el mundo estaba esperándome. Pero fue entonces cuando entendí que era mío; me lo estaban regalando entero.*

*Y ya estamos llegando, por fin. Cuando el Dr. Dameshek llegó a Nueva York, tenía ya sesenta y seis años, pero quizá parecía algo más joven. Estaba lleno de entusiasmo por las nuevas tareas en la Escuela de Medicina, que iba a inaugurarse pronto. Su cargo era más bien académico, pero asistía algunas veces, cuando podía, a las sesiones clínicas del Servicio de Hematología. Yo entonces, aunque mi aprendizaje era fundamentalmente en Bioquímica, estaba rotando, duran-*

*te seis meses, por ese Servicio. Y en una de esas reuniones ocurrió la pequeña anécdota que intento relatar, porque da una idea quizá de la personalidad de Dameshek, de su sencillez, de esa sencillez que allí observé que no era infrecuente y que luego he visto siempre en la gente que vale de verdad.*

*Mencionaba antes, que él y el Dr. Maxwell Myer Wintrobe habían firmado juntos un importante trabajo, en 1946. Naturalmente, se conocían personalmente, aunque no sé su grado de intimidad. Sí se comentaba que sus relaciones, por lo menos entonces, no eran excelentes. Wintrobe era un hematólogo de gran prestigio, profesor en la Universidad de Utah, y autor de un muy conocido y famoso texto de Hematología Clínica. El Dr. Dameshek, en ocasiones, se refería al libro, un poco irónicamente, como «la Biblia». Lo cierto es que en una de las sesiones clínicas, se presentó un enfermo y uno de los datos del estudio que se aportó, era ese parámetro, tampoco de los más imprescindibles, que se designa, en inglés, como MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration), la concentración corpuscular media de hemoglobina.*

*No recuerdo ahora cómo se suscitó el tema del cálculo de dicho parámetro y, dado que para la mayoría de los médicos los números y las matemáticas no están entre sus preferencias, pues nadie sabía cómo se calculaba aquello. El Dr. Dameshek tampoco conocía tal fruslería y no le importó confesarlo, porque era una bobada. Sin embargo, no sé por qué, quiso saberlo en ese momento. Todo el mundo tiene sus caprichos. Y preguntó entonces que si alguien tenía «la Biblia», para leerlo allí, que estaría sin duda. Pues nadie tenía «la Biblia» en la sala. Entonces, yo, que esos cocientes y esos cálculos me gustaban de siempre –mucho de lo que he publicado durante mi vida profesional trata sobre el tratamiento*

*matemático de los resultados numéricos— me levanté, con toda la timidez del mundo, y conté cómo se podía calcular. Es algo tan complicadísimo como dividir la hemoglobina del paciente por su hematocrito, expresado este último como cociente. ¿Y usted, quién es? Pues yo soy Tal. ¿Y de dónde viene usted? Pues de España. Yo ya era entonces ‘más mayor’, tenía veintiséis o veintisiete años. Y habló el Dr. Dameshek algo de español conmigo, a lo mejor porque le gustaba que la gente se diera cuenta de que manejaba idiomas. Y alguna vez después, en otras sesiones, pues se le ocurrió preguntar amablemente por el médico español y me planteó alguna cuestión. Y yo unas veces sabía de qué iba la cosa y otras no. Como todo el mundo, digo yo. Y me arrepentía con toda mi alma de haber intervenido la primera vez, que no hay cosa mejor en el mundo que pasar desapercibido. Lo cual, dicho sea de paso, tampoco me ha costado nunca demasiado trabajo.*

*Y esa es toda la historia. Y porque me levanté esa vez, me pasó lo que me pasó, que hube de andar muy alerta durante unos meses, cuando se presentaba el famoso Dameshek, que no me atrevía yo a escaparme del Servicio, que es lo que tenía que haber hecho. Y un día, hablándome el Dr. Sillero de la redacción de su nuevo trabajo y del Dr. Dameshek, conté algo de estas cosas. Y me ha vuelto a pasar, por hablar, lo que me está pasando, que aquí estoy escribiendo este prólogo en el que he querido, eso sí, contar, espero que de manera amena, algunas de mis impresiones de un país que —se entenderá fácilmente— me resultó muy querido y que yo creo que, con sus errores, que nadie postula que los americanos sean infalibles, tiene grandes virtudes. Desde luego, en cuanto al respeto por el talento y la competencia profesional de cualquier persona, venga de*

*donde venga, son bastante justos, imparciales y un ejemplo a imitar.*

*Insisto, por la naturaleza un poco peculiar de este prólogo, en que no me ha parecido necesario o conveniente desmenuzar y analizar escrupulosamente el contenido del trabajo del Dr. Sillero. Sinceramente, no creo que hubiera podido aportar nada valioso, haciendo una exégesis del texto, que está muy claramente escrito. Lo que no es fácil, porque se trata de un tema forzosamente complicado y tratado muy minuciosamente. Que mis palabras sirvan sólo para darles una idea de la actitud cotidiana del Dr. Dameshek, algo de lo que yo pude percibir. Murió, después de mi vuelta a España, a una edad no demasiado avanzada (tenía sesenta y nueve años), cuando le trataban de corregir quirúrgicamente un aneurisma disecante de aorta.*

*Les he hablado también, menos necesariamente, de los doctores Popper y Marina Fiol, porque han surgido inevitablemente a la hora de contarles mis primeros y gozosos pasos en una Nueva York que, a veces, me pregunto si no será una Nueva York soñada, que quizá nunca existió como la veo ahora en el recuerdo. Todos los médicos que conocí en aquella ciudad, y que les he mencionado, han muerto ya, algunos hace bastante tiempo. Pero si, como alguien ha dicho, uno no está muerto mientras haya alguien que le recuerde, estas personas han regresado ahora, evocadas por mí, durante un corto tiempo, a nuestro mundo de todos los días. Todos ellos fueron amables conmigo, cuando yo era muy joven; ahora, cuando los recuerdo enternecido, casi tengo setenta años. No me pregunten cómo ha ocurrido. Eso sí que no lo sé.*



## INTRODUCCIÓN

**H**ace 56 años, leíamos en *Blood* un decisivo editorial de William Dameshek titulado *Some speculations on the myeloproliferative syndromes*<sup>1</sup>. Se creaba así un concepto que aún hoy día tiene vigencia, utilidad clínica y rendimiento terapéutico. Bajo esta denominación se incluyen una serie de enfermedades que, aunque en sí son entidades nosológicas independientes, tienen estrecho parentesco, de modo que la transición entre ellas no es extraña, y en su determinismo cuentan un cierto número de mutaciones genéticas decisivas que ahora se van develando paulatinamente. Es denominador común a todas una sobreproducción de células sanguíneas maduras y plenamente funcionantes, y un curso crónico de bastantes años de duración. Se consideran aquí incur-sas leucemia mieloide crónica (LMC), policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis idiopática (MFI); en su clasificación, la OMS ha añadido posteriormente otros procesos tales como mastocitosis sistémica, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mielomonocítica crónica y leucemia neutrofílica crónica<sup>2</sup>.

Patólogos y clínicos de la OMS ha aislado luego el grupo de *enfermedades mielodisplásticas/mieloproliferativas*, en el que se integran, además de la leucemia mielomonocítica crónica clásica, la mielomonocítica juvenil y la leucemia mieloide crónica atípica, quedando así completado el campo de estos procesos<sup>3</sup>.

Si la historia conjunta de estas proliferaciones medulares se inició con el referido hematólogo, cada una de ellas gozaba de una vida independiente desde muchos años antes. Así, la leucemia mieloide crónica es verosimilmente el primer tipo de leucosis reconocido, atribuyéndose al

médico francés Velpeau<sup>4</sup> (1827) su descripción clínica, si bien la definición de la leucemia como entidad diferenciada corresponde por igual a los informes necróticos de Bennett<sup>5</sup> y Virchow<sup>6</sup> en 1845. Casi 50 años después (1892), Vaquez<sup>7</sup> comunicaba a Real Sociedad de Biología parisina «una forma especial de cianosis que se acompañaba de hiperglobulia excesiva y persistente»; Osler<sup>8</sup>, por la relevante descripción ulterior (1903), añadía su epónimo al proceso. Heuck<sup>9</sup> describió en 1879 el primer caso de mielofibrosis. Habría que esperar a los años 30 de la pasada centuria para que la trombocitemia esencial se segregara de las trombocitosis secundarias (Epstein, 1934)<sup>10</sup>.

El presente trabajo pretende analizar el estado actual de los desórdenes mieloproliferativos (DMP), lo que implica atender de modo preferencial a aspectos patofisiológicos, criterios diagnósticos y procederes terapéuticos más efectivos en el presente; no obstante, los datos clínicos, anatomopatológicos y otros, asumidos ya en el pasado, deberán también ser examinados y actualizados.

En la sistemática de este estudio, se consideran por un lado aquellos DMP que cursan sin cromosoma Filadelfia (Ph-), es decir, PV, TE y MFI, y por otro LMC, caracterizada en la gran mayoría de casos por la presencia de este singular cromosoma (Ph+).



## POLICITEMIA VERA

La PM, junto a la TE y MFI, configuran una triada clásica dentro de los DMP porque comparten una serie de rasgos comunes<sup>1</sup>:

- \* afectación de una célula progenitora hematopoyética multipotencial
- \* dominio del clon transformado sobre los progenitores hematopoyéticos no transformados
- \* sobreproducción de uno o más de los elementos formes de la sangre en ausencia de estímulo definido
- \* formación in vitro de colonias sin el concurso del factor de crecimiento correspondiente
- \* hiper celularidad medular
- \* hiperplasia y displasia megacariocitaria
- \* anormalidades en los cromosomas 1, 8, 9, 13 y 20
- \* diátesis trombóticas y hemorrágicas
- \* hematopoyesis extramedular exuberante
- \* posibilidad de transformación a leucemia aguda, o
- \* desarrollo de una conspicua fibrosis medular.

La PV es, pues, un proceso clonal caracterizado por la sobreproducción de eritrocitos maduros en médula ósea. Las fracciones leucocítica y megacariocitaria se encuentran con frecuencia incrementadas, por lo que se puede hablar, a justo título, de *panmielosis*. Es enfermedad de edades avanzadas: la mayor parte de los casos se colectan entre sujetos que se encuentran en la sexta-séptima décadas<sup>2</sup>. Su frecuencia se evalúa

en 2 casos por  $10^5$  habitantes<sup>3</sup>, siendo más común entre los varones y en sujetos con ancestros judíos<sup>4</sup>.

### Patofisiología

El rasgo más significativo de todos los que caracterizan a la PV es sin duda la capacidad de que están dotadas las células progenitoras para formar colonias eritroides en ausencia del habitualmente necesario estímulo eritropoyético. Tan es así, que estas *colonias eritroides endógenas* han sido utilizadas como prueba diagnóstica decisiva para distinguir la PV de las eritrocitosis secundarias<sup>5</sup>.

Tal capacidad inesperada significa que los mecanismos de señal que se deben poner en marcha ante la estimulación del receptor de superficie por la EPO pueden activarse o están activados espontáneamente. Es lógico que se buscara en este mecanismo de recepción y transducción de señal el quid de tal capacidad proliferativa anómala. Al llegar a este punto, debemos reconocer la labor de varios grupos de investigadores (Baxter et al.<sup>6</sup>, James et al.<sup>7</sup>, Kralovics et al.<sup>8</sup> y otros), que han puesto de manifiesto los cambios que se registran en la Janus quinasa 2 (JAK 2) constitutiva de la gran mayoría de los pacientes afectados de PV, así como (aunque con menor frecuencia) en otros DMP.

JAK 2 es una tirosinquinasa citoplásmica, enlazada al receptor de la EPO en el retículo endoplásmico; al producirse la cópula de EPO y receptor, éste sufre un cambio conformacional que determina su fosforilación por activación de JAK 2. Una vez activada la JAK 2, se establece una amplia cascada de señal que incluye transductores de señal activadores de transcripción (JAK-STAT), fosfatidil-inositol-3 quinasa (PI3K) y RAS-MAPK (proteínquinasa activada por mitógeno), tendente a la proliferación celular, en este caso eritroide<sup>9</sup>.

Ahora bien, en los pacientes afectados de PV se descubre una *mutación en JAK 2 de carácter activante*: en su molécula hay una sustitución de fenilalanina por valina en la posición 617 de su molécula (V617F), mutación que se verifica en una célula somática y no germinal (puesto que sólo afecta a un concreto clon eritroide y no al resto de tejidos) y que permite la eritropoyesis en ausencia del estímulo de EPO. El locus del gen mutado está ubicado en el brazo corto del cromosoma 9 (9p), y al conseguir ganancia funcional, la célula que lo alberga soporta cambios en la transcripción, ciclo celular, apoptosis y diferenciación<sup>6, 7, 10</sup>.

Un paso más: en el cromosoma 9p, la mutación V617F, de inicio originada en uno de los alelos, puede extenderse luego al otro por recombinación mitótica, convirtiéndose la condición de *heterocigosidad en homocigosidad*. Si la primera ya daba a las células eritroides V617F (+) una ventaja proliferativa, las homocigóticas para la mutación aún cobran mayor ventaja y así la expansión de este subclón es superior<sup>11</sup>.

El rol de la mutación activante de JAK 2 es tan importante como para que se haya convertido en distintivo de los DMP Ph(-). Y es que, además de exhibirla la PV en el 95% de los casos, la observamos en la mitad o más (50-60 %) de los pacientes con TE y MFI<sup>12</sup>. En el terreno experimental, los ratones deficientes en JAK 2 mueren en etapa embrionaria precoz por ausencia de eritropoyesis<sup>13</sup>. Tal es su real valor.

Parece que la mutación de JAK 2, con ser relevante, *no es la única en la promoción de la PV*. Entre otros aspectos, se ha comentado el posible papel de las deleciones en el brazo largo del cromosoma 20 (20q). Parece incluso que esa delección cooperadora precede en el tiempo a la mutación en JAK 2<sup>14</sup>.

Cuando se realiza un análisis del receptor eritropoyetínico, no se detectan aparentes anomalías, salvo *hipersensibilidad in vitro a EPO*. Pero esa sensibilidad también se evidencia en otros receptores de superficie, tales como el *IGF-1* (factor de crecimiento insulín-like 1), cuya proteína de enlace está aumentada en el suero del sujeto con PV<sup>15</sup>. Es atractivo el posible papel patogénico de *MPL*, un receptor para la trombopoyetina, porque su expresión se halla marcadamente reducida en las plaquetas y megacariocitos de sujetos con PV, lo que sugiere un rol de balance frente a la hematopoyesis exuberante para este sistema<sup>16</sup>.

La razón de *evolución de la PV hacia otras entidades hematológicas* no se conoce en su intimidad molecular. Tenemos experiencia personal de que la PV en fase avanzada puede remedar estrechamente a la MFI, por estimulación de las células del estroma y fibroblastos, con angiogénesis y fibrogénesis<sup>17</sup> hasta grados muy notables y anemia secundaria. Es probable que la sensibilidad de estas células sea entonces diana para otros factores de crecimiento: reacción policlonal a citoquinas tales como el factor de crecimiento transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). La transición a leucosis aguda mieloblástica (rara vez linfoblástica), desde luego no parece depender necesariamente de la mutación JAK 2, puesto que se observa en los que esta tirosinquinasa es normal<sup>18</sup>. Queda aún el hecho de que determinadas te-

rapias usadas en el manejo de la PV (terapia citorreductiva y P<sup>32</sup>) resultan factores facilitantes de esa agudización final.

### Manifestaciones clínicas de la PV

El uso (y a veces abuso) de los análisis hematológicos de rutina, permite en la actualidad la detección cada vez más precoz de la PV, incluso cuando aún no hay síntomas y signos clínicos que obliguen a pensar en el proceso. Por lo tanto, no debe extrañar que la PV inicial sea ahora menos florida que antaño. En todo caso, he aquí una lista de *los datos clínicos más habituales a la presentación del proceso*<sup>19</sup>:

- \* Debilidad y fatiga (51%).
- \* Cefalea (50%).
- \* Mareo o vértigo (48%).
- \* Tendencia al sangrado (34%).
- \* Disnea (31%).
- \* Dolor abdominal (30%).
- \* Síntomas visuales (29%).
- \* Parestesias o dolor en extremidades (27%).
- \* Prurito (27%).
- \* Trombosis (26%).
- \* Dispepsia (13%).

Como puede observarse, la mayoría de los síntomas son inespecíficos, y sólo cuando se realiza un examen de la citología hemática, la orientación hacia PV se plantea. He aquí los hallazgos hematológicos y su frecuencia<sup>19</sup>:

- \* Eritrocitosis (91%).
- \* Leucocitosis (67%).
- \* Trombocitosis (52%).
- \* Reticulocitosis (35%).
- \* Aumento de la fosfatasa alcalina leucocitaria (81%).

Ni tan siquiera la poliglobulia es un dato absolutamente constante, porque hay casos con mielofibrosis secundaria desarrollada que concluyen en anemia destacada. Pese al carácter panmielósico de la PV, vemos cómo sólo la mitad o 2/3 de los pacientes muestran repercusión en las otras dos series. El excesivo número de células jóvenes en sangre periférica solamente se aprecia en 1/3 de los casos. Por último, el aumento del contenido en fosfatasa alcalina de los elementos blancos es un rasgo diferencial clásico con la LMC.

*Las consecuencias clínicas más notables que pueden surgir en el curso del proceso son éstas*<sup>5</sup>:

- \* Organomegalia.
- \* Trombosis.

- \* Hemorragia.
- \* Hipertensión.
- \* Prurito.
- \* Enfermedad gástrica ácido-péptica.
- \* Eritromelalgia.
- \* Hiperuricemia y gota.
- \* Mielofibrosis.
- \* Leucemia aguda.

Conviene ahora hacer un comentario de estas variadas manifestaciones, su clínica y su fisiopatología. En líneas generales, todas ellas van a depender de una de estas tres circunstancias: acumulación de células hemáticas, metabolismo de esas células o transformación celular.

Sin mucha dubitación, *trombosis* y *hemorragias* son las complicaciones más importantes de la PV, por su frecuencia y potencial letalidad. La trombosis es el evento inicial en el 49% de los casos y, de acuerdo con Spivak, es de esperar que incida en el curso del proceso en el 40%<sup>17</sup>. Algunos rasgos merecen subrayado:

- Son más frecuentes (y también más mortíferas) las trombosis arteriales que las del sistema venoso, siendo infarto de miocardio e ictus una causa habitual de deceso en la PV.
- Aunque la trombosis periférica es la localización venosa más común, la de localización abdominal es la que sugiere con mayor fuerza una PV: por ejemplo, una trombosis venosa de las suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari) en una mujer joven es un acicate para la búsqueda de PV<sup>20</sup>.
- No es raro encontrar conmemorativos trombóticos en los antecedentes de los policitémicos, según subraya el Grupo Italiano para el Estudio de la Policitemia Vera; verosíblemente, son indicativos de complicación venosa en fase preclínica de esta afección<sup>21</sup>.

En el determinismo de los accidentes trombóticos juega un preponderante papel el alza de hematocrito y consiguiente aumento de la viscosidad sanguínea. Pearson et al.<sup>21</sup> han demostrado que con niveles de hematocrito entre 40 y 44%, el número de episodios vasculares oclusivos se reduce al 0.2%; por contraste, se elevan al 7% cuando ese parámetro asciende más allá del 60%. La influencia de la trombocitosis es en cambio muy discutida. Hay un caso que puede servir de guía: en la hipertrombocitemia que subsigue a la esplenectomía (por ejemplo, en el tratamiento de la enfermedad de Werlhof), los accidentes tromboembólicos no son raros: así, uno de nuestros pacientes falleció de IAM, con recuento

plaquetario de 1.000.000 aproximadamente. Sin embargo, no todos los autores están de acuerdo, y Kessler et al.<sup>22</sup> no hallan correlación entre la cifra de trombocitos y la tendencia trombótica. Las plaquetas activadas sí que parecen ejercer un papel decisivo en accidentes oclusivos de la microcirculación, que se consideran más adelante.

Aunque nada raros, los eventos hemorrágicos resultan menos frecuentes que los episodios hipercoagulatorios, afectando al 20% de los casos. Son típicos de las disfunciones plaquetario-vasculares: equimosis, epistaxis, gingivorragias, hemorragias del tracto gastroentérico, génito-urinario y del SNC. En su génesis se aducen dos mecanismos influyentes: plétora vascular y lesión del endotelio por la misma hiperviscosidad, y defecto de función plaquetaria, en relación a enfermedad de von Willebrand tipo 2a adquirida: se ha demostrado, en paralelo al aumento del número de plaquetas, una reducción de los multímeros de elevado peso molecular de von Willebrand<sup>23</sup>.

Schafer describió, en un muy serio trabajo sobre trombosis y hemorragia en los DMP<sup>24</sup>, una serie de posibles anomalías funcionales en las plaquetas, que no nos resistimos a citar aquí:

- \* Anormal morfología de los trombocitos.
- \* Almacenamiento plaquetario adquirido patológico.
- \* Anomalías en la membrana plaquetaria.
  - Anomalías en las glicoproteínas.
  - Ítem en los receptores ( $\alpha$ -adrenérgicos, prostaglandina D2, Fc).
  - Defectos en la liberación de ac.araquidónico.
  - Actividad anticoagulante anormal.
- \* Disturbios en el metabolismo del ac. araquidónico.

La activación plaquetaria es la responsable de síndromes vasospásticos u oclusivos referidos a los pequeños vasos. Una expresión clínica evocadora es la *eritromelalgia*, que se expresa por eritema, calor y dolor urente en partes distales de miembros (en pies más que en manos); estos síntomas se agravan al mantener el miembro colgante y mejoran por la elevación del mismo o la aplicación de frío. El proceso, que puede ser idiopático, aparece con no escasa frecuencia en los DMP, especialmente en PV y TE<sup>25</sup>. Es el resultado de la agregación plaquetaria e interacción trombocitos-endotelio, que conduce a la oclusión de arteriolas y puede seguirse de ulceración e incluso necrosis de algún dedo. En el área neurológica, *migraña con aura oftálmica* y *crisis isquémicas transitorias* de habitual resolución integral son otra consecuencia clínica más de la agresión a la microcirculación. La activación plaquetaria se certifica por aumento de trom-

boxano B2 en orina y por el gran resultado que se obtiene mediante la utilización de antiagregantes inhibidores de la ciclo-oxigenasa, tipo aspirina e indometacina, o mediante citorreducción de los trombocitos<sup>26, 27</sup>.

Una *hipertensión*, generalmente sistólica, es otro rasgo de la expansión de la masa celular hemática. Se considera que si, inicialmente, en respuesta a esta plétora, hay mengua de la resistencia vascular periférica, a la larga la respuesta tónica arteriolar consolida el estado hipertensivo. El cuadro de policitemia espuria descrito por Gaisböck (*policitemia anesplenomegálica hipertensiva*) cursa con bajo volumen plasmático, y parece resultado de un exceso de catecolaminas (p.e., en el curso de un feocromocitoma).

El *prurito*, precipitado por contacto de la piel con agua (prurito acuagénico), es un síntoma a veces inaugural, patente en un tercio o casi de sujetos con PV, muy característico y a veces penoso por su constancia e intensidad. Se esgrimen diversas hipótesis para explicar su presencia, entre ellas el exceso de mastocitos y alza de los niveles de histamina (Westin et al.<sup>28</sup>) y la deficiencia de hierro (Salem et al.<sup>29</sup>). La flebotomía lo alivia, lo que depone en favor de la importancia de la estasis vascular en su génesis.

La posibilidad de *ulcus péptico* es otro dato llamativo: se postula una mayor incidencia que en la población general. Se ha achacado al exceso de histamina, a liberación de citoquinas y al propio papel de la eritrocitosis, ya que la hemoglobina se comporta como una «barredora» de NO, con la vasoconstricción mucosa nociva subsecuente<sup>30</sup>. No se conoce el rol de la presencia concomitante de *H. pylori*.

La *hiperuricemia*, bastante habitual, se ha conectado clásicamente con el recambio exagerado de las células hemáticas; las crisis gotosas, empero, son más bien raras<sup>31</sup>.

La *esplenomegalia* es un rasgo constante en las formas maduras de PV, y resulta de su condición de albergue o receptáculo para la alta masa celular; pero en fases evolutivas posteriores también cuenta, y mucho, el carácter de órgano en el que se cumple una muy activa función de hematopoyesis extramedular. Conduce, como Rassmussen ya subrayó, a una auténtica hipertensión portal por hiperflujo, con varices esofagogástricas susceptibles de ruptura. En fases muy precoces de la PV, la hi-

peritrofia lienal puede faltar. La hepatomegalia está en segundo plano por frecuencia y desarrollo; cuando se gesta una trombosis suprahepática se hace más significativa y conduce a una hipertensión portal rápida y típica. Es obvio que, tras la esplenectomía, se convierte en principal asiento de hematopoyesis extramedular<sup>32</sup>.

Con anterioridad se ha aludido a la *mielofibrosis secundaria* que a veces se desarrolla en casos de PV; puede ser tan florida como para simular un cuadro de MFL.

### Diagnóstico de la PV

En 1903, William Osler sugirió 3 criterios para orientar el diagnóstico hacia PV:

- \* Eritrocitosis
- \* Cianosis crónica
- \* Esplenomegalia

Estos postulados se aceptaron sin más hasta 1967, cuando el *Polycytemia Vera Study Group* exigió los siguientes parámetros<sup>33</sup>:

- \* Masa eritrocitaria elevada
- \* Saturación normal de O<sub>2</sub> en sangre
- \* Esplenomegalia; en su ausencia, uno de los dos items siguientes
- \* Leucocitosis
- \* Trombocitosis
- \* Fosfatasa alcalina leucocitaria elevada
- \* Aumento de la capacidad de enlace de B<sub>12</sub> o de la propia cobalaminemia.

Los criterios que en el año 2000 propuso la Organización Mundial de la Salud se diferenciaban poco de los del PVSG, añadiendo la formación de colonias eritroides endógenas, un defecto citogenético clonal y/o niveles bajos de EPO<sup>34</sup>.

La testificación de la masa eritrocitaria mediante Cr<sup>51</sup> es tarea pesada, no propia de un laboratorio estándar. Tampoco lo son otros condicionamientos fiables como dosificación de eritropoyetina, estudio de colonias eritroides independientes o el análisis citogenético.

La detección de la mutación en JAK 2 no sólo ha permitido una explicación cabal de la patofisiología en la gran mayoría de casos de PV, si que también nos ha proporcionado un marcador válido y asequible para el diagnóstico, susceptible de detectar por PCR, pirosecuenciado, digestión con enzimas de restricción, etc. De este modo, las exigencias diagnósticas se reducen mucho en *PV JAK2 (+)*<sup>9,35</sup>:

- A1. Elevado hematocrito (>52% en el varón y >48% en la mujer) o incremento de la masa de células rojas (>25% del valor previsto).
- A2. Mutación en JAK 2.



Para los *pacientes JAK2 (-)*, que solamente importan un 5%, los criterios diagnósticos propuestos son<sup>9</sup>:

A1. Incremento de la masa eritrocitaria (>25% del valor previsto) o un hematocrito >60% en varones o de >56% en mujeres.

A2. Ausencia de mutación en JAK2

A3. No causas de eritrocitosis secundaria (saturación normal de O<sub>2</sub> y no elevación de EPO).

A4. Esplenomegalia palpable.

B1. Trombocitosis (plaquetas >450x10<sup>9</sup>/litro).

B2. Neutrofilia (>10x10<sup>9</sup>/litro, >12.5x10<sup>9</sup>/litro en fumadores).

B3. Esplenomegalia en el estudio de imagen.

B4. Colonias eritroides endógenas o nivel sérico bajo de EPO.

El diagnóstico es aceptado si se cumplen los criterios A1-A2-A3, más A4 o dos de los B.

Con estas pautas, la mutación JAK2 + poliglobulia efectiva son suficientes para aceptar sin reservas el diagnóstico; el segundo dato del binomio es necesario para distinguir PV de TE, aunque -como dicen bien Campbell y Green- la distinción se está haciendo arbitraria, dadas las similitudes entre ambas entidades<sup>9</sup>. Sobre este punto se recaerá más adelante, al ocuparnos de TE.

### Tratamiento actual de la PV

La primera afirmación que cabe realizar es que la sustracción intermitente de masa eritrocitaria mediante *flebotomía* sigue siendo un pilar fundamental en el manejo de la PV, lo que no es óbice para valorar además la terapia farmacológica citorreductiva.

En efecto: una parte importante de los efectos nocivos causados por este proceso radican, según se ha anticipado, en el exceso de masa eritrocitaria (y de volumen sanguíneo total, puesto que, a diferencia de las poliglobulias secundarias, el volumen plasmático se mantiene normal e incluso se incrementa). Al respecto, Weber<sup>36</sup> decía ya en 1908: «en los casos examinados tras la muerte, la distensión de los vasos viscerales ha sido muy llamativa, presentando a veces los vasos mesentéricos la apariencia de haber sido inyectados forzosamente con propósitos de disección anatómica». En todo caso, el hematocrito aumenta, y la viscosidad de la sangre también, en forma paralela; además, la situación axial de los hematíes en el torrente circulatorio desplaza leucocitos y plaquetas a la perifería, contra el endotelio vascular: la interacción célula-a-célula, promueve coagulación<sup>37</sup>. Todos los defectos circulatorios mejoran cuando la flebotomía reduce el hematocrito, de manera que si llega a los lí-

mites fisiológicos de 45% en el hombre y 42% en la mujer, el porcentaje de accidentes trombóticos es muy pequeño, negligible.

Este procedimiento, el más activo para menguar con rapidez la exagerada eritrocitosis, suele aliviar con eficacia cefalea, estados confusionales, vahidos, TIA en general, así como algunas hemorragias; a veces es muy útil frente al prurito, otras no. La flebotomía no provoca trombocitosis reactiva, como suele ocurrir tras sangrado en un sujeto normal. Y suele ser muy bien tolerada, siendo raro que se produzca inestabilidad vasomotora (más fácil en el anciano), lo que simplemente puede obligar a reducir el volumen de cada extracción desde 500 ml a 250. Pero, a mayor abundamiento, la flebotomía induce otro efecto secundario favorable: una deficiencia de hierro que frena la reacción medular hacia una rápida recuperación de la masa eritrocitaria<sup>38-40</sup>.

Por todo ello, y de acuerdo con las recomendaciones clásicas establecidas por el PVSG (Grupo de Estudio de la Policitemia Vera, 1986)<sup>41</sup>, en los pacientes estables con un escaso riesgo de trombosis (sujetos con edad inferior a 60 años y sin antecedentes trombóticos), probablemente sea el único tratamiento precisado. Por contra, cuando hay elevado riesgo de trombosis, muy altos requerimientos de flebotomía, o renuencia del paciente a su empleo, la flebotomía debe dejar paso a la citorreducción farmacológica.

En la búsqueda de agentes citorreductores, además de P<sup>32</sup>, ahora de muy escaso uso, contamos con hidroxiiurea, interferón- $\alpha$ , anagrelide y busulfán. En los ensayos franceses, se insistió en el empleo de pipobromán.

La *hidroxiiurea* es un antimetabolito que previene la síntesis de ADN por inhibición de la enzima ribonucleósido-reductasa. Se recomendó especialmente por su ausencia de capacidad leucemógena y mielofibrosante, un tema sobre el que no hay aún un pronunciamiento definitivo<sup>42, 43</sup>.

La hidroxiiurea se administra en dosis diarias de 0.5 a 1 g, y demuestra su capacidad de reducir el riesgo de trombosis, tanto en PV como en TE. Quizá si se aplica en tandas intermitentes, sus inconvenientes se mitiguen; entre éstos, ha de tenerse en cuenta además la interferencia con la hematopoyesis, que conduce a neutropenia e incluso a anemia macrocitaria. Menos frecuentemente, se aprecian úlceras orales y lesiones cutáneas; tampoco son raros los trastornos digestivos (náuseas, vómitos y diarrea)<sup>44</sup>.

El *interferón-α* suprime la proliferación de los progenitores hematopoyéticos, inhibe las células precursoras de los fibroblastos y antagoniza un cierto número de citoquinas, tales factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de crecimiento transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) y otras más implicadas en el desarrollo de mielofibrosis<sup>45</sup>. No se conoce que posea efecto leucemogénico o teratogénico. En una revisión sobre 279 pacientes (reunidos de 16 estudios por Lengfelder et al.<sup>46</sup>), las respuestas alcanzaron al 50% de los casos (reducción del hcto. a menos del 45% sin el concurso de flebotomía), aminorando la esplenomegalia en el 77% de los pacientes. Sus inconvenientes son su precio y los clásicos efectos secundarios de fiebre, síndrome *flu-like*, mialgias, debilidad, depresión, síntomas digestivos y toxicidad cardiovascular. El interferón pegilado, con su más lento aclaramiento, ha representado un paso hacia delante<sup>47</sup>. Parece que los pacientes más jóvenes son los más indicados para su uso. La dosis promedio es de 3 millones de U/día.

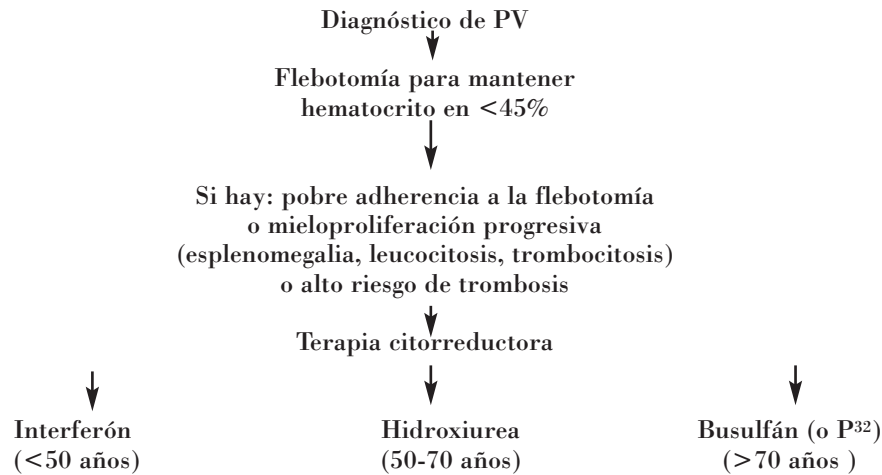
*Anagrelide* pertenece al grupo de las imidazol (2,1-b) quinazolinonas, que se conocen como eficaces antiagregantes plaquetarios. A mayor abundamiento, anagrelide ha demostrado en el humano capacidad para reducir el n.º de plaquetas a dosis inferiores a las que inhiben la agregación y, en cierto grado, citorreducción eritrocitaria, todo lo cual le ha valido pasaporte para su aplicación en PV al mismo título que en TE. El mecanismo íntimo de estas capacidades no es bien conocido, y su plaza en el manejo de la PV está aún por definir. Posología: 0.5 g/2 v.d.<sup>48</sup>.

De *busulfán*, agente alquilante clásico, hay poco que comentar, si no es su eficacia citorreductora, pero también posibilidades de transformación del cuadro clínico.

Al término de esta digresión farmacológica, presentamos un algoritmo que puede ser útil como guía terapéutica en la PV.

Aún resta considerar fármacos para problemas específicos planteados por la PV, así como terapias emergentes, de porvenir.

I. El *prurito* rebelde, refractario a flebotomía, ha merecido el uso de aspirina, antihistamínicos, antagonistas de la serotonina, antidepresivos, danazol e incluso repleción de hierro. Aunque sea un remedio temporal, psoralenos y ultravioleta A son útiles. Interferón alfa se ha demostrado eficaz en el 60% de los pacientes, y de igual modo la reducción leucocitaria con hidroxiurea<sup>50-54</sup>.



\* Considerar anagrelide para el control de una trombocitosis sintomática

*Algoritmo debido a Barbui y Finazzi. American Society of Hematology* <sup>49</sup>

---

Un problema de complicado manejo estriba en combatir la *hematopoyesis extramedular*. La esplenomegalia, reservorio celular y de hemoformación, puede reducirse en principio mediante el sangrado repetitivo, pero luego suele progresar. Hay cuatro posibles soluciones para controlar su progresivo desarrollo: quimio- y radioterapia, modificadores de la respuesta biológica y esplenectomía.

La quimioterapia clásica frente a la esplenomegalia masiva por metaplasia mieloide ha residido en busulfán, con riesgo de transformación a LMA o de fracaso medular crónico. Comparativamente, la hidroxiurea tiene una mucho más discreta acción, no es terapia de elección. Más recientemente, imatinib ha sido utilizado en PV para controlar la esplenomegalia (Jones<sup>55</sup>, Silver<sup>56</sup>), con éxito variable.

Entre los modificadores de la respuesta inmune, el recuso a INF- $\alpha$  parece rentable, por cuanto que resulta eficaz en el 60% de los casos (Lengfelder<sup>46</sup>), bien que recidiva a su supresión. Talidomida ha sido utilizada con esta indicación en la MFI (Mesa<sup>57</sup>); menos se sabe de su capacidad frente a la esplenomegalia de PV.

La radioterapia ha sido un procedimiento clásico para reducir el crecimiento lienal destacado de algunos DMP, en especial en la LMC; el equipo de radiología de nuestro centro (Arroyo et al.) cubrió con este proceder un amplio plazo, durante el que se erigía en tratamiento de elec-

ción y mantenía al paciente asintomático por plazo de años. La recidiva era la regla, y la respuesta a una nueva tanda, inferior a la inicial. No tuvimos depresiones medulares graves, quizá por lo ajustado de la posología. Un inconveniente de la terapia ionizante es la creación de adherencias que dificultarían la ulterior esplenectomía<sup>58</sup>.

La resección esplénica es eficaz y definitiva, pero presenta una serie de problemas indiscutibles:

- Mortalidad elevada, como cualquier cirugía mayor (o más) en PV.
- Trombosis esplénica, mesentérica o portal (6-7% de los casos)<sup>59</sup>.
- Hemorragias (trombocitosis y <multímeros von Willebrand).
- Supresión de una vía para resolver hipertensión portal; hay que evaluar esta posibilidad y la existencia de varices Eso-gástricas antes de intervenir.
- Crecimiento incontrolado del hígado, que puede ser fatal (Towell). El uso de cloro-desoxiadenosina es efectivo en esta tesitura, aunque con el peligro de grave supresión medular<sup>60</sup>.

Por todo esto, la esplenectomía debe considerarse como último recurso.

La *trombosis venosa hepática* es una complicación no frecuente pero muy grave. Se debe considerar emergencia que exige (si se ha gestado agudamente) terapia trombolítica; en caso contrario, la anticoagulación, colocación de un *stent* o práctica de un shunt portal-sistémico intrahepático transyugular (TIPS) se imponen sin demora<sup>5</sup>.

La *gestación* coincidente no es eventualidad exótica en mujer de menos de 40 años, edad en la que el proceso es más propio del sexo femenino. El riesgo de la gestación estriba en la expansión del volumen plasmático que habitualmente se produce, aumentando la plétora. El hematocrito queda así disimulado, por lo que el nivel deseable que debe mantenerse en tales casos no ha de exceder del 36%. No hay que suplementar hierro con destino fetal, pero sí el ácido fólico habitual. Si el grado de esplenomegalia lo exige, puede tratarse con INF- $\alpha$  sin inconveniente para el feto. Hay en general una caída de la trombocitemia y recuperación de los múltímeros von Willebrand; en todo caso, el riesgo trombótico es la preocupación mayor en esta tesitura<sup>5</sup>.

Nos gustaría concluir este apartado con una referencia concreta al papel de la *aspirina en la PV*, que hasta ahora hemos referido sólo tangencialmente. Para ello, nada es mejor que referirnos al Proyecto ECLAP (*European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycytemia Vera*). Este proyecto estaba destinado a dilucidar la conveniencia o no de usar pequeñas dosis de ácido acetilsalicílico en pacientes con PV en los que

la ratio beneficio/riesgo no está bien dilucidada, en oposición a sendos grupos de policitémicos en los que el uso de aspirina ofrece beneficio claro o al contrario está contraindicado.

En conjunto, 1638 pacientes procedentes de 12 países fueron incluidos. El grupo de incertidumbre importaba 518 sujetos, que formaron parte de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, destinado a analizar la eficacia y seguridad de aspirina en dosis de 100 mg diarios, al tiempo que la citorreducción farmacológica pertinente. La conclusión fue indiscutible: el grupo tratado redujo el riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal e ictus no fatal (con un riesgo relativo de 0.41;  $P = .0912$ ) y de muerte cardiovascular, más IAM no fatal, más ictus no fatal, embolismo y trombosis venosa mayor (r.r. = 0.40 y  $P = .0277$ ). La mortalidad total y cardiovascular asimismo se aminoraron por un 46% y 59%, respectivamente. La conclusión es que *todos* los pacientes con PV (con excepción de aquellos en los que haya una clara contraindicación) deben recibir aspirina a baja dosis como terapia antitrombótica preventiva. Como dice Marchioli, este es el «*happy ending of the (low-dose) aspirin story*»<sup>61</sup>.

II. El reconocimiento de la mutación en JAK 2 nos ha marcado un camino que tendrá su término en el manejo terapéutico de éste y otros DMP. Ha mostrado que las conexiones entre PV y TE son íntimas, así como las afinidades con MFI.

Es de esperar que los *inhibidores de JAK 2* permitan en un futuro próximo reducir el crecimiento de líneas celulares JAK 2 V617F (+), en especial en sujetos que llegan a esa fase acelerada en la que los todos recursos al uso fracasan. De su tolerancia (respeto para otras funciones celulares imprescindibles) dependerá el éxito.

Algunos pacientes con PV pueden responder a *imatinib*, pese ser negativos para la fusión *bcr-abl* (crítica para su efectividad en la LMC, véase más adelante). Se reduce la necesidad de flebotomía (Silver<sup>62</sup>), aunque todavía no tenemos una perspectiva amplia de las posibilidades de esta 2-fenilaminopirimidina inhibitoria de la actividad tirosin-quinásica de ABL en la PV.

El trasplante alogeneico de médula ósea ha sido utilizado en pacientes con PV selectos, con la finalidad de erradicar el clon eritroide maligno, consiguiendo la curación en algunos (Stobart et al.). Su mejor indicación son los sujetos que sufren PV precoz o en los que el progreso a MFI es muy rápido.

Por su parte, la mieloablación y rescate con células madre procedentes de sangre periférica procura una respuesta clínica y hematológica beneficiosa pero temporal<sup>63</sup>.

### Otras policitemias primarias

Si bien distintas de la PV, conviene su referencia aunque no sea más que para subrayar la dilucidación de su mecanismo, que ha contribuido a enriquecer nuestro conocimiento sobre la regulación normal y patológica de la eritropoyesis. Se trata de dos procesos evidentemente raros: la policitemia Chuvash (PCh) y la policitemia familiar y congénita primaria (FCP).

I. La *policitemia Chuvash* recibe tal denominación en razón a la población indígena en donde se descubrió este desorden eritropoyético, que posteriormente se ha detectado en otras topografías y razas. La anomalía congénita consiste en un disturbio de los mecanismos sensores de la hipoxia, que al sufrir una mutación responden con una mayor sensibilidad al estímulo eritropoyético.

Es preciso recordar que este sensor está constituido por el complejo HIF-VHL. HIF-1 (factor inducible por la hipoxia) está en íntima relación con el receptor de EPO y se comporta como factor de transcripción muy ubicuitario (en especial los tejidos renal y miocárdico lo contienen en abundancia). Posee una estructura heterodimérica, en la que HIF-1a es inducible por situaciones de hipoxia, en tanto que HIF-1b es constitutivo. Cuando la suplenia de O<sub>2</sub> es normal, la denominada proteína supresora tumoral von Hippel Lindau (pVHL) promueve la degradación (previa proilid-hidroxilación y en presencia de O<sub>2</sub> y Fe) vía ubiquitina-proteasoma de HIF-1a, cesando así su labor estimulante. Por ello, una modificación estructural inactivante en el gen *VHL* (*598C-T*) puede explicar la incesante actividad de HIF-1 y por ende el estímulo eritropoyético exagerado<sup>64</sup>.

La PCh posee rasgos mixtos de policitemia primaria y secundaria (Ang), ya que aunque los progenitores eritroides de estos sujetos ofrecen hipersensibilidad a EPO, los niveles de esta hormona se muestran (no en todos los casos) elevados<sup>65</sup>.

II. La *policitemia congénita y familiar primaria* es un proceso hereditario de carácter autosómico dominante, que se expresa por un cuadro clínico de eritemia aislada, sin leucocitosis ni trombocitosis; tampoco

hay esplenomegalia, tendencia hemorrágica ni riesgo de progreso a leucosis aguda. Los niveles de vitamina B12 en suero son normales, aunque la EPO está reducida y la curva de disociación de Hb-O<sub>2</sub> no ofrece anomalías. Es, por lo tanto, una policitemia primaria de carácter benigno, pese a lo cual se comprueba un alza de complicaciones cardiovasculares en estos pacientes<sup>66</sup>.

La base del disturbio reside en anomalías en el gen *EPOR* (para el receptor de la eritropoyetina). En el análisis de este receptor, se aprecia la existencia de 2 mitades, una (+) y otra (-) respecto a la regulación del crecimiento eritroide. Con la finalidad de frenar la proliferación exagerada, existe un mecanismo de control que reside en la fosfatasa de las células hematopoyéticas SH-1. Su capacidad para ligarse a la mitad (-) e invertir la fosforilación procurada por JAK 2 resulta decisiva. Aún existe otro retrocontrol inhibitorio, el de una SH-2 conocida como CIS-3, que interfiere con JAK 2 obstaculizando su actividad fosforilante. Todo lo cual garantiza una eritropoyesis medida ... salvo cuando el receptor de EPO sufre truncamiento a nivel de su terminal carboxílica, que lo hace insensible a los inhibidores, de lo que se sigue una eritropoyesis exuberante<sup>67</sup>.



## TROMBOCITEMIA ESENCIAL

La historia del proceso puede resumirse así: descripción inicial, en 1934<sup>1</sup>; integración en DMP, 1951<sup>2</sup>; aceptación como entidad nosológica aislada, 1960<sup>3</sup>; criterios diagnósticos específicos, 1970<sup>4</sup>; clonalidad, 1981<sup>5</sup>, y participación junto a la PV en una mutación activante de JAK 2, en 2005<sup>6</sup>.

Nos enfrentamos a una afección de curso crónico, que puede prolongarse por más de un decenio, indolente en cuanto que puede pasar desapercibida y así el diagnóstico se retrasa a veces años, siendo el hallazgo casual de trombocitosis el que no pocas veces plantea la posibilidad de su existencia; por lo mismo, acaso no requiera terapia alguna por largo plazo. En todo caso, la expectativa de vida se acorta en comparación con la población general<sup>7</sup>.

La TE tiene una incidencia entre 0.2 y 2.5 x 10<sup>5</sup> y una prevalencia en punto de 10 x 10<sup>5</sup>; considerando la existencia de bastantes casos indagnosticados, claro es que estas cifras pueden ser inferiores a la realidad<sup>8</sup>. Con la práctica sistemática de conteos plaquetarios automatizados, su hallazgo se ha hecho más frecuente. Es enfermedad de sujetos maduros o viejos, con un promedio de 55 años<sup>9</sup>; por bajo de 40 años sólo se recoge un 20% de casos. Predomina en el sexo femenino (1.5 a 3 por cada varón), y resulta muy rara en la infancia<sup>10</sup>.

### Patofisiología

Los comentarios sobre TE son bastante paralelos a los expresados en la PV:

\* Contemplamos una *enfermedad clonal*, proceso en el que la gran masa de megacariocitos y plaquetas procede de un determinado progenitor mutado. Este rasgo ha sido evidenciado en principio mediante estudios de isoenzimas de la G6PD (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) trombocitaria (Fialkow)<sup>5</sup>, confirmándose luego con el análisis de ADN ligado a X<sup>11</sup>. El proceso clonal puede rebasar la línea plaquetaria y extenderse a linfocitos; por contra, hay casos en que la TE muestra carácter policlonal.

Es muy posible que TE no sea una sola entidad uniforme.

\* *Los estudios sobre JAK 2<sup>V617F</sup>* discutidos en la PV, tienen plena vigencia en la TE, aunque solamente la mitad de los casos ofrecen mutación de dicha tirosin-quinasa. De cualquier forma, representa en esa mitad portadora una explicación válida de la activación de la vía proliferativa trombocitaria. Tefferi<sup>7</sup> señala que JAK 2 se estructura en dos mitades: JH1 funcional y JH2 inhibitoria; la mutación V617F interfiere con esa capacidad autoinhibitoria y permite el desfreno de la señal que promueve proliferación. La homocigosidad para la mutación es aquí muy rara, lo que sugiere que el doble alelo patológico promueve esencialmente PV.

\* TE comparte con PV una serie de *rasgos biológicos*:

- Crecimiento in vitro de colonias sin el concurso de factores de crecimiento<sup>5</sup>.
- Hipersensibilidad a los factores de crecimiento eritro- y trombopoyéticos<sup>12</sup>.
- Bajos niveles séricos de EPO, pero normales o elevados de TP<sup>13</sup>.
- Expresión alterada de Mpl (receptor trombopoyético)<sup>14</sup>.
- Expresión elevada de PRV-1 neutrofilico<sup>15</sup>.
- Descenso del tenor de serotonina plaquetaria<sup>16</sup>.
- Los receptores para EPO y TPO, en este como en otros DMP clásicos, no ofrecen anomalías<sup>17</sup>.

\* No existen *factores ambientales con valor etiológico*, salvo alguna aislada comunicación sobre el posible papel de los tintes del pelo (Falcetta<sup>18</sup>, Mele<sup>19</sup>). Las *anomalías cromosómicas* descritas en los estudios citogenéticos son estructurales y numéricas: deleciones en los cromosomas 5, 7, 13, 17 y 20, y trisomía en 9 y 8. Ninguna resulta específica ni es útil desde el punto de vista de la fisiopatología o del diagnóstico<sup>20</sup>.

\* En esta afección, hemorragias y trombosis representan las consecuencias más onerosas. La *diátesis hemorrágica* se juzga dependiente de un síndrome von Willebrand adquirido<sup>21</sup>, en relación a exaltada pro-

teolisis de multímeros VWF que escinde la proteasa ADAMTS<sub>13</sub>. Las plaquetas exhiben defectos funcionales, que se traducen por aumento del tiempo de sangría, defectuosa respuesta agregante inducida por epinefrina, colágeno y ADP, mengua de secreción de ATP, alteración de generación del tromboxano y expresión reducida de los receptores de membrana GP1b y GPIIb/IIIa. La diátesis hemorrágica puede exacerbarse por el tratamiento con aspirina<sup>22-24</sup>.

Las proclividad a *trombosis* no es paralela al grado de trombocitosis (Barbui et al.). Hay, en cambio, defectos específicos del metabolismo del ac. araquidónico que pueden conducir a una generación anormal de tromboxano A<sub>2</sub>; de hecho, la efectividad preventiva de aspirina parece depender en parte de esa inhibición de la síntesis de TXA<sub>2</sub>. Es aún más probable que éste sea el mecanismo de alivio de los síntomas referidos a la microcirculación<sup>25</sup>.

Hay un acuerdo bastante generalizado en que el estado trombofílico está en dependencia del juego de influencias entre trombocitos, granulocitos y monocitos sobre el endotelio vascular; las anomalías no son exclusivamente plaquetarias. En general, los DMP muestran alteraciones en diversos parámetros de activación de los neutrófilos. Falanga<sup>26</sup> y Jensen<sup>27</sup> han puesto de manifiesto agregados leucocito-plaquetarios circulantes.

### Rasgos clínicos

Dice con razón Tefferi<sup>7</sup> que los síntomas y signos de TE pueden clasificarse en dos grupos: los que no son amenazadores para la vida y los que sí suponen una amenaza. En este orden los comentaremos con brevedad, ya que muchas de sus peculiaridades se han descrito ya en el capítulo de la PV.

I. Entre los primeros se incluyen los que se califican de *microcirculatorios*, en razón a que se generan por la interacción plaquetas-endotelio en los pequeños vasos, en parte como fruto de la actividad vasoconstrictora y proagregante (TXA<sub>2</sub>) y también por su capacidad proliferativa e inflamatoria (VEGF, otras citoquinas). De ahí también la eficacia de la aspirina en su manejo.

Se incluye aquí eritromelalgia, con el cortejo de eritema y disestesias acras; síntomas neurológicos (cefalea, vahidos, alteraciones visuales, TIA...); dolor torácico atípico; y también, en el caso de la mujer gestante, propensión al aborto. *Mutatis mutandi*, la TE debe ser tenida en cuenta como posible causa ante de cualesquiera de estos disturbios, máxime cuando en fases no avanzadas puede resultar esquiva su detección<sup>28</sup>.

También aquí deberíamos situar el aumento de *órganos hemocateréticos* y eventualmente hematopoyéticos, primordialmente bazo. La esplenomegalia es un rasgo habitual en la TE: no ha faltado en nuestra corta serie y, en alguno de los casos, fue tan prominente como en los más conspicuos de LMC. Se dice que hay esplenomegalia hasta en el 80% de los pacientes de TE, y ello pese a los casos de asplenia producto de infarto lienal. Una hepatomegalia moderada no es rara.

II. Las complicaciones tromboembólicas y transformación pueden resultar sin duda letales.

Son factores de *riesgo trombógeno* la edad, la duración de la enfermedad y la historia de eventos isquémicos previos. Hay un cierto número de marcadores de riesgo vascular:

- Clonalidad (hemos anticipado que existen casos de TE no clonales, con un pronóstico más favorable)<sup>29</sup>.
- Interferencia en la expresión de MPL (receptor para la trombopoyetina) en los megacariocitos (Teofili et al.<sup>30</sup>).
- Sobreexpresión de PRV-1 (Pahl).

También son promotores de trombofilia la presencia de factor V Leyden<sup>31</sup> o de anticuerpos antifosfolipídicos, así como los clásicos factores de riesgo cardio-vascular (HTA, exceso de colesterol, tabaquismo).

Los accidentes trombóticos priman en general en las estadísticas sobre los hemorrágicos (Cortelazzo<sup>32</sup>, Colombi<sup>7</sup>, Besses<sup>28</sup>), con algunas excepciones (serie de Belluci<sup>33</sup>). Los pacientes con TE tienen un porcentaje relativamente elevado de trombosis intraabdominales, que en algunas estadísticas alcanzan al 10% de los casos (Anger et al.<sup>34</sup>, etc.). Otros asientos atípicos evocadores<sup>35</sup> son los senos craneales y los vasos retinianos. Trombosis de los cuerpos cavernosos peneanos puede dar lugar a un priapismo persistente. En general, las oclusiones arteriales predominan sobre las venosas.

*El cuadro hemorrágico* incluye epistaxis, hemorragia digestiva recurrente, sangrado postquirúrgico o traumático; raras equimosis y erupciones petequiales. Es paradójico que una cifra de plaquetas superior a  $1500 \times 10^9/L$  sea factor de riesgo mayor para hemorragia y no trombosis; pero a esos niveles la destrucción de multímeros de VWF es elevada<sup>36</sup>.

En todo caso, el curso del proceso es irregular, con plazos prolongados de estabilidad tras episodios trombóticos o hemorrágicos amenazantes.

La *progresión de TE* hacia MFI es una parte de la historia de un número no despreciable de pacientes. En una serie de 195 pacientes de Cervantes et al.<sup>37</sup>, seguidos por un promedio de 7.5 años, la transición a MFI fue observada en 13 casos, con una probabilidad actuarial de 2,7%

a 5 años, 8,3% a 10 años y 15,3% a 15 años. Aunque se citan casos aislados de transformación de TE en LMA, su real incidencia es inferior a la de otros procesos mieloproliferativos. Cuando se aplica terapia a base de agentes alquilantes, la frecuencia de transformaciones MFI-LMA aumenta significativamente (desde un 1 a 4%), lo que no ocurre con interferón  $\alpha$  o hidroxiurea (Barbui et al.<sup>38</sup>).

III. El cuadro hematoperiférico destaca por la significativa alza de plaquetas, que puede oscilar entre  $1000 \times 10^9/L$  hasta  $14.000 \times 10^9/L$ . Es obvio que los casos menos evolucionados ofrecen inferiores trombocitosis, de manera que niveles de  $600 \times 10^9/L$  deben despertar sospecha. Las plaquetas en cuestión se agregan en grades masas y ofrecen anomalías de tamaño, forma y granulaciones (gigantes, aberrantes, contenido granular denso). A veces existe microcitosis trombocítica. Y pueden evidenciarse en sangre periférica fragmentos de megacariocitos.

El exceso de plaquetas puede generar una falsa hiperkaliemia.

La serie roja muestra eritrocitos normales, aunque puede haber anemia de carácter hipocrómico por sangrado iterativo. Pero en un 30% de casos hay ligera eritrocitosis, acaso como expresión transicional hacia PV. Existe frecuentemente leucocitosis, oscilante entre 15 y 40.000 elementos, con desviación a la izquierda, presencia de formas en banda y metamielocitos, eosinofilia y basofilia discretas. En caso de atrofia esplénica, aparición de cuerpos de Howell-Jolly.

En médula, hay exuberancia de megacariocitos, por aumento de la masa total de estos precursores plaquetarios, que pueden alcanzar hasta 15 veces su cuantía normal. Las demás series se encuentran respetadas.

Finalmente, la vida de los megacariocitos y plaquetas no está alargada. No se puede, pues, hablar de simple acumulación de esta serie, sino de verdadera proliferación<sup>39</sup>.

### **Pauta diagnóstica en la TE**

Plantear un diagnóstico de TE firme, exige una tarea de exclusión de otras causas de trombocitosis, paso a paso.

I. El primer escalón implica descartar un grupo de *trombocitosis reactivas*:

- \* Pérdida de sangre.
- \* Anemias hemolíticas.
- \* Tras esplenectomía (v.g., por enfermedad de Werlhof).
- \* Infecciones.
- \* Inflamación crónica.

- \* Tumores malignos.
- \* Daño tisular.
- \* Desórdenes renales.
- \* Trombocitosis de rebote.

Para conseguir una diferenciación satisfactoria, deben tenerse en cuenta dos órdenes de datos:

- \* Los signos y síntomas propios de la TE (historia de trombocitemia prolongada, trombosis y hemorragias, esplenomegalia, síntomas microcirculatorios, etc).
- \* Datos concernientes a las distintas causas de trombocitosis reactiva (PCR, sideremia, VSG, fibrinógeno, IL-6, evidencia de malignidad, hemolisis, sangrado, esplenectomía, disturbio renal, etc.).

II. El segundo escalón concierne a la *diferenciación de otros DMP*. En tal sentido, resulta muy útil la investigación de dos anomalías genéticas que marcan dos grupos diferenciados de estos desórdenes: de un lado, la presencia o no del gen fusión *BCR/ABL* que reúne dos fragmentos de los cromosomas 9 y 22, con la resultante de una proteína que se comporta como tirosínquinasa constitucional y se demuestra en el 90% de los pacientes afectados de LMC. De otro, investigación de la mutación *JAK 2<sup>V617F</sup>*, que aparece en el 90% de los casos de PV y sólo en la mitad de TE y MFI, nunca en la LMC; por lo tanto, la distinción entre TE - PV - MFI no es posible en su presencia.

Hay que recurrir entonces a los hallazgos característicos de TE en sangre y médula. La trombocitemia clonal de la TE se caracteriza por la existencia de unos conglomerados de megacariocitos (*clusters*), llamativos además por su morfología anormal. El grado de fibrosis reticulínica es ligero, salvo en fase de transformación a MFI. Aunque en sangre circulante un nivel elevado de trombocitos no es prueba definitiva de TE, valores por encima de  $1500 \times 10^9/L$  no suelen detectarse en otros DMP; de igual modo, un hcto. llamativamente elevado orientará a PV. Y si el frotis evidencia una reacción leucoeritroblástica indicativa de mielopoyesis ectópica, la orientación se decanta hacia MFI<sup>40</sup>.

III. Por último, ciertos marcadores ya anticipados, colaboran para asentar el diagnóstico de TE genuina:

- \* El marcado descenso del receptor de la trombopoyetina (MPL)<sup>41</sup>.
- \* La hipersensibilidad a trombopoyetina de los cultivos de megacariocitos<sup>12</sup>.
- \* La expresión elevada de PRV-1 en los granulocitos de la TE<sup>42</sup>.

De cualquier forma, ninguno de los datos ofrecidos son definitivos para una distinción radical entre TE y PV. Lo que, en la práctica y con vistas al tratamiento, no tiene demasiada importancia.

## Iniciativas terapéuticas en la TE

Ante todo, debe tenerse en cuenta que la evolución indolente del proceso permite esperar para la gran mayoría de los pacientes con TE una expectativa de vida normal, al menos durante la primera década de su curso. Con posterioridad a este plazo, cabe suponer una discreta reducción en relación a casos de evolución clonal hacia MFI y LMA, evaluada por Passamonti en 4% y 2% respectivamente<sup>43</sup>.

¿Qué quiere decir esto? Sencillamente, que –salvo casos amenazantes– la actitud más razonable estriba en aplicar una terapia ajustada a síntomas. Por eso resulta básico estratificar los pacientes de acuerdo al riesgo<sup>44</sup>:

\* **Sujetos con TE de bajo riesgo:**

- Edad inferior a 60 años, y
- No historia de trombosis, y
- Conteo plaquetario < 1 millón/ $\mu$ l, y
- Ausencia de factores de riesgo cardiovascular (HTA, tabaco, diabetes, >colesterol).

\* **Sujetos con alto riesgo:**

- Edad de 60 años o superior, o
- Una historia positiva de trombosis.

\* **Sujetos con riesgo indeterminado:**

- Los no pertenecientes a los dos grupos anteriores.

De acuerdo a esta clasificación, se establecen las iniciativas terapéuticas.

I. *La TE de bajo riesgo* requiere un tratamiento ajustado a los síntomas que el paciente soporta. Por lo general, son de estirpe microvascular (eritromelalgia, cefalea, etc.), y deben ser combatidos con aspirina a bajas dosis (40-100 mg/día), tras excluir enfermedad de von Willebrand adquirida en sujetos con trombocitosis extrema (actividad de co-factor ristocetina, < 20%)<sup>45</sup>.

No todos los enfermos responden a aspirina, en cuyo evento cabe recurrir a citorreducción. Esta misma actitud es la correcta cuando el descenso de proteína von Willebrand es muy significativo, incluso en sujetos asintomáticos, por el riesgo de hemorragias, o cuando ya existe clínica hemorrágica en marcha.

II. Hay acuerdo general en que el manejo de la *TE de riesgo elevado* exige una terapia citorreductora. Hay dos estudios de un sólido diseño que abonan en su favor, uno de Cortelazzo et al. y otro de Harrison et al. El primero de ellos comparó tratamiento con hidroxiurea frente a simple observación, demostrando la indiscutible superioridad de aquella

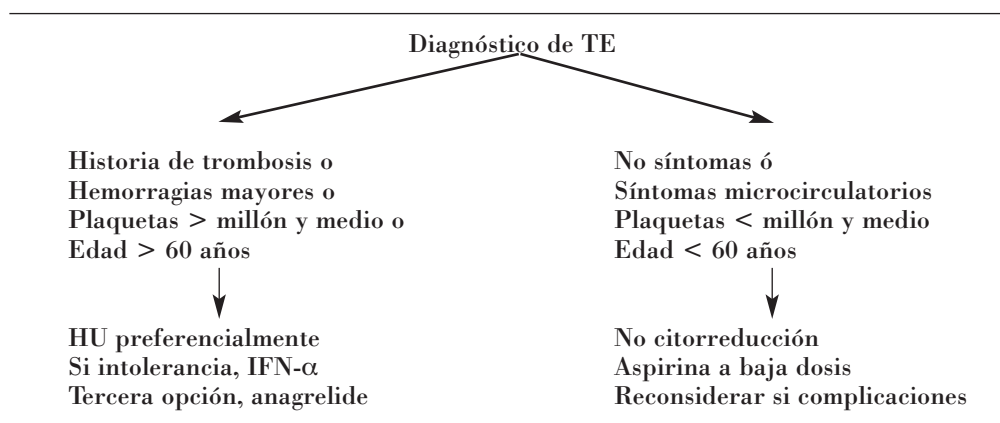
(3.6% vs 24%)<sup>46</sup>. El segundo ensayo, sobre 809 pacientes, comparó hidroxiurea con anagrelide, ambos en dosis habituales y con el añadido en cada grupo de aspirina. Tras un seguimiento de 39 meses, el riesgo compuesto trombosis + hemorragia fue 33 casos con hidroxiurea frente a 55 con anagrelide. Además, este ensayo (llevado a cabo por el *United Kingdom Medical Research Council Primary Thrombocythemia Study*, encabezado por la citada Harrison) mostró una mayor tendencia a la transformación fibrótica en el brazo anagrelide, que sólo se benefició de menor incidencia de trombosis venosas<sup>47</sup>.

Como en la experiencia precedente, los tratados con HU se benefician sin duda de la asociación sistemática de aspirina, que reduce la síntesis de TXA<sub>2</sub> e interfiere la formación de microagregados de plaquetas y neutrófilos<sup>48</sup>. Cuando no hay buena tolerancia a HU, el recambio es interferón- $\alpha$ , fármaco también electivo en la gestante. Sólo ante el fracaso de estos dos fármacos, debe contemplarse el uso de anagrelide o pipobromán. Digamos de una vez por todas que en la TE la HU no ha mostrado la cara adusta de una tendencia a leucemogénesis.

Una vez iniciado el tratamiento citorreductor, la meta a conseguir es un nivel mantenido de trombocitos por bajo de 400 x 10<sup>9</sup>/L.

III. *La TE de riesgo indeterminado* es de manejo controvertido. Tefferi es partidario del uso de aspirina a bajas dosis, en ausencia de actividad de cofactor ristocetina < 20% (propia de sujetos con trombocitosis extrema). Esa gran carga de trombocitos es probable que conlleve diátesis hemorrágica; entonces la terapia citorreductora es obligada.

He aquí el algoritmo que condensa las recomendaciones terapéuticas en los pacientes con TE<sup>49</sup>:





## MIELOFIBROSIS IDIOPÁTICA CRÓNICA

La mielofibrosis idiopática crónica ha recibido otras muchas acepciones<sup>1</sup>:

- Mielofibrosis con metaplasia mieloide.
- Metaplasia mieloide agnogénica.
- Osteomielorreticulosis.
- Osteopatía condensante diseminada.
- Mielosclerosis.
- Anemia leucoeritroblástica.
- Anemia osteosclerótica.
- Eritroblastosis crónica de los adultos.
- Esplenomegalia megacariocítica.
- Mieloptisis esplenomegálica.
- Mielosis aleucémica.
- Enfermedad de Vaughan-Harrison, etc.

Hasta 25 ó más, lo que es reflejo de la complejidad del proceso y la distinta relevancia que se atribuye por los investigadores a sus diversas manifestaciones.

Estamos ante un desorden clínico de las células madre hemopoyéticas, que comporta un cuadro de mielofibrosis, hemopoyesis extramedular, esplenomegalia y leucoeritroblastemia. Es una afección rara, con incidencia anual que oscila entre 0.5 y 1.3 casos x 10<sup>5</sup>, siendo la tasa más alta entre judíos askenazi del norte de Israel<sup>2</sup>. Su causa es desconocida, aunque se ha ponderado el concreto papel de la exposición a radiaciones y al benceno. Es reciente y alentador el progreso del conocimiento sobre su fisiopatología, pese al cual sigue siendo el DMP de peor pronóstico<sup>3</sup>. La primera descripción de la MFI se atribuye a Heuck; data de 1879<sup>4</sup>.

## Aspectos patofisiológicos de la MFI

El avance en este campo no nos ha permitido empero despejar todas las incógnitas y ofrecer una patogenia unitaria: probablemente, ello se explica porque estos mecanismos de desarrollo no son unívocos, sino divergentes. De cualquier forma, es necesario tener en cuenta una serie de hechos bien probados, diríamos que indiscutibles:

- \* La MFI es una enfermedad clonal.
- \* Hay alteraciones citogenéticas importantes.
- \* Los estudios moleculares han descubierto datos tan importantes como la mutación JAK 2.
- \* El papel del megacariocito en su génesis no puede ser minusvalorado.
- \* El juego de diversos factores de crecimiento y otras citoquinas es esencial para explicar el desarrollo de la MFI.

I. La *clonalidad de MFI parece indiscutible*, lo que significa que el disturbio procede de una célula madre que ha sufrido mutaciones que le proporcionan una potencialidad proliferativa verdaderamente maligna.

La prueba del carácter clonal de la enfermedad fue sugerida por Jacobson<sup>5</sup> (1978) por estudio de los patrones de inactivación de la enzima glucosa-6-fosfato- deshidrogenasa ligada a X en pacientes heterocigotos para este gen. Luego, dada la baja frecuencia de la heterocigotía para G6PD, se consideró más útil investigar otras enzimas, tales hipoxantina-fosfo-ribosil-transferasa y fosfoglicerato-quinasa, confirmando el supuesto. Se evidenció hematopoyesis monoclonal en abstracción de la fase más o menos evolucionada del proceso<sup>6</sup>. De acuerdo con Carlo Stella et al.<sup>7</sup>, esas células progenitoras pluripotentes (CFU-GEMM) o más restringidas (BFU-E, CFU-GM y CFU-MK) pueden ser aisladas en sangre periférica, liberadas desde la médula proteolíticamente o procedentes de un bazo de muy fácil citodiabasia. El carácter de todas ellas es su condición de CD34<sup>+</sup>, e incluyen progenitores linfoides T y B<sup>8</sup>.

Si la proliferación hemopoyética es clonal, iniciada en células pluripotentes, no puede decirse lo mismo del desarrollo exuberante del estroma, policlonal sin duda, reactivo.

II. Sin extendernos demasiado en los *estudios citogenéticos*, resaltemos las anormalidades más conspicuas:

- Delecciones en 13q y 20q.
- Trisomía del cromosoma 8.
- Anormalidades varias en otros cromosomas (1, 7, 9).

La delección en el brazo largo de cromosoma 13 es la más habitual, ya que incide en el 25% de los casos de análisis citogenético anormal<sup>9</sup>; es una pérdida amplia, que implica una región rica en genes. Le siguen en orden de frecuencia la delección de 20q y la duplicación del brazo largo del cromosoma 1<sup>10</sup>. De cualquier manera, no se trata de anomalías específicas de la MFI, puesto que también se hallan en la PV y en síndromes mielodisplásicos.

Aunque no conocemos su respectivo valor causal, parece que tienen un significado peyorativo, asociándose a casos de peor pronóstico y siendo más raras en los sujetos jóvenes. De acuerdo con los más recientes estudios de hibridación, un tercio de pacientes con MFI presentan un cariotipo anormal en el momento del diagnóstico<sup>11</sup>, con incremento ulterior hasta el 90% en las fases de transformación aguda blástica<sup>12</sup>.

III. *Los estudios moleculares* nos han proporcionado un hallazgo importante, ya ponderado anteriormente: la mutación en el gen de JAK 2 (V617F).

Se encuentra en la mitad de los casos (49%), y es muy probable que aquí, como en la PV y TE, contribuya a una mieloproliferación muy activa; en el 22%, se constata homocigosidad para esta mutación residente en el cromosoma 9p<sup>12, 13</sup>.

En los pacientes sin esta mutación, puede ser un incentivo proliferativo la activación constitucional de STAT<sub>5</sub>, evidenciada en la mayoría de las células CD34 (+) y megacariocitos, sugiriendo que tal activación ocurre a través de mecanismos distintos de la mutación JAK 2<sup>14</sup>.

IV. Cuando intentamos explicar la génesis de la reacción del estroma, es necesario cuantificar la importancia del papel de diversos factores de crecimiento, en cuya liberación juegan *influencia preponderante los megacariocitos* y, de modo más subalterno, los monocitos.

Los megacariocitos muestran anomalías estructurales y madurativas netas, formando conglomerados y ofreciendo relación topográfica con la reacción fibrosa (asociada con megacariocitos necróticos o displásticos). Castro-Malaspina et al.<sup>15</sup> demostraron (1981) que los homogeneizados de estos precursores plaquetarios son capaces de estimular la proliferación de los fibroblastos medulares, y que ello es debido a liberación de factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), de la que los trombocitos luego andan escasos.

Schmitt ha sugerido otro mecanismo que ha tenido notable repercusión. Es la llamada «*emperipolesis*»<sup>16</sup>, que entraña englobamiento tem-

poral de granulocitos (neutrófilos y eosinófilos) en el citoplasma megacariocítico, en el que hay cuantía y distribución anormal de P-selectina, importante mediador en el fenómeno de *rolling* neutrofílico. El resultado es una activación de enzimas leucocitarios que concluye con destrucción de los propios megacariocitos y liberación de PDGF y TGF- $\beta$ .

V. Precisamente el papel del *factor de crecimiento transformador beta* debe ser enfatizado. Sintetizado en megacariocitos y monocitos, tiene capacidad para estimular la síntesis de la matriz extracelular, promoviendo por un lado deposición de fibronectina, tenascina<sup>17</sup> y colágenos tipo I-III-V y activando la angiogénesis por otro<sup>18</sup>. Puede además reducir la actividad de las metaloproteinasas, que degradan el estroma habitualmente. TGF- $\beta$  aparece aumentado en las plaquetas; su síntesis es muy activa en los megacarioblastos. Los monocito-macrófagos, la otra célula productora, también se encuentran incrementados en la MFI<sup>19</sup>.

Hay otra serie de factores de crecimiento y citoquinas implicadas en este proceso<sup>20</sup>:

- Factor de crecimiento fibroblástico básico (FGFb).
- Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).
- Calmodulina.
- Inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMPS).
- Interleuquinas (IL-1).

### Síntomas y signos de la MFI

El proceso incide en personas de edad, después de los 50 años, con una media al diagnóstico de 60 años. El cuadro es tan extraordinariamente polimorfo como para poder afirmar que pocas enfermedades ofrecen esa riqueza clínica. Es nuestra tarea agrupar racionalmente estos síntomas, de acuerdo a su mecanismo de producción.

I. Los síntomas más comunes son expresión de la *anemización*, y pueden ser inaugurales: astenia, fatigabilidad fácil, disnea al esfuerzo, palpitations, quizá palidez.

II. La *esplenomegalia* suele ser llamativa, por su constancia y desarrollo. De crecimiento lento e insidioso, puede llegar a grados tan señalados como alcanzar la región suprapúbica; más de la mitad de los casos exhiben un bazo superior a 8 cm de altura y la cuarta parte rebasa los 16 cm, según Takacs-Nagy et al.<sup>1</sup> Su gran volumen produce molestias mecánicas, sensación de peso y saciedad precoz en la ingesta. El

infarto esplénico y periesplenitis pueden convertir el disconfort en dolor, bien que pocas veces simula un abdomen agudo.

La *hepatomegalia* es asimismo bastante constante (70 a 90%), aunque de inferior crecimiento al del bazo. Es dable comprobar hipertensión portal por aflujo excesivo y/u obstrucción intrahepática.

En esta misma línea debe citarse el trabajo de Dingli et al.<sup>21</sup>, que estudia 26 casos de DMP con *hipertensión pulmonar* inexplicada; de ellos casi la mitad (12) correspondían a MFI, encontrando en este proceso una relación entre la presión sistólica en VD y el recuento plaquetario; la supervivencia media fue de 18 meses y la muerte en la mayoría de los casos de causa cardiopulmonar. La patogenia de esta HP no es unívoca, ya que pueden colaborar una situación hipermetabólica con alto volumen minuto; los megacariocitos, obstruyendo la microcirculación en el pulmón; la disfunción plaquetaria, con liberación cuantiosa de PDGF, e incluso la existencia de un estado crónico de coagulación intravascular diseminada. La mitad de los pacientes estaban tomando ya aspirina, que por tanto no parece protectora.

III. Una *sintomatología general no específica* puede dominar el cuadro, en la que se incluye fiebre de bajo grado, sudores nocturnos y pérdida de peso. Suelen indicar enfermedad avanzada y, por lo tanto, mal pronóstico<sup>22</sup>. El dolor óseo es en ocasiones una queja prominente.

IV. La *tendencia hemorragípara* complica a veces el curso de la MFI: junto a manifestaciones menores (equimosis, petequias) pueden surgir otras más serias, como hemorragias digestivas importantes. En su determinismo cuentan disfunción plaquetaria, trombocitopenia y la ya aludida coagulopatía de consumo<sup>20</sup>.

V. La *hematopoyesis extramedular* procura una semiología abundante y hasta sorpresiva, de localización muy diversa:

- SNC (compresión medular, cefalea, hipertensión endocraneal, exoftalmos, diabetes insípida<sup>23-25</sup>).
- Ganglios linfáticos (linfadenopatía generalizada)<sup>26</sup>.
- Serosas (derrame pleural, ascitis); en el fluido se aíslan megacariocitos, eritroblastos y células mieloides inmaduras<sup>27</sup>.
- Tracto gastroentérico (dolor abdominal, obstrucción intestinal, colecistitis)<sup>28</sup>.
- Sistema excretor (fracaso renal crónico, obstrucción de vejiga, >próstata)<sup>29</sup>.

- Sistema locomotor (además de la patología ósea, artritis).
- Piel y anejos (placas eritematosas, nódulos, úlceras, ampollas); a veces, la dermatopatía específica va precedida del *Sweet syndrome* (dermatosis neutrofílica); se han comunicado también infiltraciones leucémicas y pioderma gangrenoso<sup>30-31</sup>.

VI. Existen *anormalidades inmunológicas* variadas<sup>32</sup>, incluyendo anticuerpos antieritrocíticos, antinucleares, f. reumatoide, complejos inmunes, <complemento, anticoagulante lúpico e incluso frente a proteínas del estroma (p.e. anti-Gal). Toda este haz de anticuerpos se considera en parte responsable de la clínica relatada y colabora al progreso de la enfermedad, de modo que la terapia inmunosupresora, incluyendo corticoides<sup>33</sup> y ciclosporina A<sup>34</sup>, ha resultado beneficiosa.

En su patogenia, hay que ponderar el insuficiente aclaramiento del SRE<sup>35</sup>, y también una sobreproducción: al respecto, son sugerentes casos de mielofibrosis y LES o PAN concomitantes<sup>36</sup>.

VII. El *examen de los elementos formes de la sangre* es muy aleccionador. Una anemia normocítica-normocrómica es común en la MFI, con anomalías de su forma y tamaño: anisocitosis, poiquilocitosis y dacriocitosis (hematíes en lágrima). Este último dato se estima producto de la hematopoyesis extramedular, como lo es la presencia de eritroblastos en diferentes estadios madurativos y reticulocitos en exceso. En la génesis de esta anemia prima la eritropoyesis inefectiva, aunque hay otros factores a ponderar (hemólisis, secuestación eritrocitaria, sideropenia por sangrado y hemodilución por el aumento del volumen plasmático satélite de la esplenomegalia)<sup>1, 20</sup>.

El recuento de leucocitos puede ser normal o elevado; menos veces existe leucopenia, asociada a la anemia invariablemente. La leucocitosis no rebasa los  $50 \times 10^9/L$  elementos. Hay desplazamiento a la izquierda de la fórmula, además de basofilia y eosinofilia en 10-20% de los pacientes.

La cifra de plaquetas es también variable, pero la trombopenia predomina en las fases avanzadas del proceso. Las plaquetas pueden ser de gran tamaño, al tiempo que se comprueba liberación de megacariocitos al torrente circulatorio; de ahí la denominación de «leucemia megacariocítica» con que en ocasiones se le ha bautizado.

Es característico del examen de la médula ósea la dificultad que en muchos casos (especialmente, avanzados) existe para conseguir un

buen aspirado, dada la densidad cortical y reacción estromática. Ante una punción blanca, la biopsia de cresta iliaca está indicada. La lesión básica de la MFI es una panmielosis medular, es decir una proliferación trilíneal. En dicha expansión predominan los granulocitos y megacariocitos, los últimos dispuestos en conglomerados densos y con defectos de maduración (megacariocitos hipolobulados, «bulbosos»), lo que algunos llaman mielosis megacariocítica. El grado de crecimiento reticulínico se denota mediante tinción argéntica. Conforme el proceso progresa, la osteosclerosis cobra vigencia; por ello, Lennert et al.<sup>36a</sup> consideran tres fases evolutivas:

- Fase celular, panmielosis hiperplásica crónica.
- Mielofibrosis sin osteosclerosis notable.
- De osteosclerosis intensa, osteomielifibrosis.

VIII. Hay algunas *alteraciones bioquímicas* notables, que resumimos:

- Fosfatasa alcalina leucocitaria, las más de las veces elevada; menguada en algunos casos<sup>37</sup>.
- Aumento del glutatión reducido eritrocitario y de la G6PD<sup>38</sup>.
- Disminución de la síntesis de ADN en las células sanguíneas<sup>39</sup>.
- Niveles elevados o normales de vitamina B12 y transcobalamina; nunca bajos como en la LMC<sup>40</sup>.
- Aumento de la uricemia y posible gota secundaria o litiasis urática.

IX. El *estudio de imagen* permite demostrar osteosclerosis en 2/3 de sujetos con MFI; en orden de frecuencia decreciente, se detecta en fémur, pelvis, húmero, vértebras, radio, tibia, esternón, clavícula y escápula. No se afectan en cambio los huesos de manos, pies y cráneo, al contrario de la osteopetrosis. Vogt<sup>41</sup> describió tres fases sucesivas: inicial fibrosclerótica, osteosclerótica en manchas y estrías y de osteosclerosis difusa. En lugar de hiperdensidad, en algunos casos se muestra rarefacción, que más bien evoca el esqueleto mielomatoso.

La TAC y RMI son útiles para la detección de los focos de hematopoyesis ectópica.

X. Las *causas más habituales de éxitus* en MFI son infección, hemorragias, fracaso cardiaco y transformación leucótica. Esta última ocurre en un 15% de los casos; es de tipo mieloblástico o mielomonoblástico prevalentemente, aunque a veces afecta otras líneas celulares

(megacariocítica, eritroide, linfoide o basofílica), existiendo incluso casos mixtos<sup>42, 43</sup>.

### **Criterios para el diagnóstico de la MFI**

Aunque mielofibrosis, hematopoyesis extramedular, esplenomegalia y leuco-eritroblastosis en sangre periférica componen la tetrada clínica característica, no existe en la MFI ningún marcador patognomónico, como es el cromosoma Ph en la LMC. La mielofibrosis que da nombre a la enfermedad puede ser rasgo de otros procesos, malignos (DMP, mielodisplasias) o no (infecciones, osteodistrofia renal, hipovitaminosis D, colagenosis, radiación, síndrome de las plaquetas grises ...).

Consciente de estas dificultades, la *Conferencia Italiana de Consenso para el Diagnóstico de Mielofibrosis con Metaplasia Mieloide*<sup>44</sup> propuso unos criterios definitorios que cuentan con más del 80% de sensibilidad y especificidad para MFI cuando se cumplen satisfactoriamente:

*Criterios necesarios:*

- \* Fibrosis de médula ósea difusa crónica
- \* Ausencia de cromosoma Ph o *BCR-ABL*

*Criterios opcionales:*

- \* Esplenomegalia de cualquier grado.
- \* Anisopoiquilocitosis.
- \* Presencia de células mieloides inmaduras circulantes.
- \* Presencia de eritroblastos circulantes.
- \* Conglomerados de megacariocitos y megacariocitos anormales.
- \* Metaplasia mieloide.

No puede empero ocultarse que en la fase prefibrótica (etapa 1 de Lennert) las diferencias con la TE son escasas y la diferenciación difícil. Ya hemos aludido en el examen medular al valor de los megacariocitos bulbosos, a lo que ahora se puede añadir la abundancia y tamaño de la microvasculatura, el nivel de células progenitoras CD34<sup>+</sup> y las anomalías de la cinética celular. En todo caso, como dice con razón Thiele, es posible –e incluso probable– que la MFI prefibrótica sea diagnosticada como TE en esa etapa de indecisión histológica<sup>45</sup>.

### **Manejo terapéutico de la MFI**

Decíamos al inicio del capítulo que la MFI era el DMP de peor pronóstico. Ahora debemos añadir que eso es así pese al gran número de remedios puestos a su concurso: farmacológicos, quirúrgicos, radioterápicos y de trasplante medular.



## I. Farmacoterapia

Incluye citotóxicos, andrógenos, IFN- $\alpha$ , eritropoyetina, inmunomoduladores, además de otros fármacos de reciente ensayo.

### a. Los *agentes citotóxicos* se usan con asiduidad:

- Principalmente hidroxiaurea, mejor tolerada y capaz de reducir crecimiento de hígado y bazo, elevar hemoglobina, aligerar trombocitosis y combatir síntomas constitucionales. Según Lofvenberg et al.<sup>46</sup>, en esplenectomizados con metaplasia mieloide hepática sustitutoria es útil, y también se ha mostrado capaz de frenar la fibrosis medular en cierto grado.
- Busulfán puede emplearse en fases precoces de predominio proliferativo, si bien son de temer citopenias importantes y respuestas de corta duración, sólo meses<sup>47</sup>. Una alternativa es melfalán en dosis bajas (iniciales de 2.5 mg /3 vs)<sup>48</sup>.
- 2-clorodeoxiadenosina combate las leuco-trombocitemias muy elevadas y modera el crecimiento hepático tras la esplenectomía<sup>49</sup>.

b. Los *andrógenos* son un recurso clásico en anemias refractarias: los más usados han sido nandrolona, fluoximesterona, oximetolona y danazol. Sabemos que la anemia es un problema frecuente en la MFI, con un origen multifactorial. La terapia androgénica beneficia la función medular en un 40% de los casos, siendo el beneficio mayor si no hay esplenomegalia masiva ni aberraciones cariotípicas. Las acciones colaterales de estos fármacos obligan a vigilancia de virilización, función hepática, ecografía para detección de hepatomas y control prostático<sup>50</sup>.

c. La *eritropoyetina* recombinante humana ha sido usada por Tefferi et al.<sup>51</sup> Alcanza respuesta eritroide rentable preferentemente en sujetos con niveles bajos de EPO endógena. El estudio de Cervantes et al.<sup>52</sup> señala que un 40% de sujetos responden bien a dosis de 10.000 U/3 vs, de preferencia los independientes de transfusiones con EPO sérica < 125 U/L. La posología puede duplicarse en caso necesario al cabo de 1-2 meses y suprimirse si no hay respuesta en 3-4 meses.

d. Con *interferón alfa*, Permeggiani et al. tratan de moderar el crecimiento lial y sus consecuencias locales. El advenimiento del IFN- $\alpha$  pe-

gilado (polietilen-glicol IFN) mejora sin duda su tolerancia, aquí como en el terreno de las hepatitis<sup>53</sup>.

e. Entre los *inmunomoduladores*, es destacable el rol de talidomida, por su capacidad para combatir anemia, trombocitopenia y esplenomegalia; sin embargo, las dosis habituales de 200-800 mg/día resultan mal toleradas, por lo que algunos autores (Mesa<sup>54</sup>) prefieren posologías más bajas (50 mg/día) junto a prednisolona. Con ellas se ha obtenido mejor tolerancia y respuesta positiva en el 75% de los pacientes en lo concerniente a anemia y esplenomegalia, pero no en metaplasia mieloide ni freno angiogénico, pese a su demostrada actividad anti-neovascular en otros procesos.

Lenalidomida, afín aunque más potente y desprovista de su neurotoxicidad, es prometedora<sup>55</sup>.

f. Como *terapias de más reciente introducción*, podemos citar:

- Anti-TNF· $\alpha$ , caso de etanercept, capaz de dominar los síntomas generales dependientes de ésta y otras citoquinas. Incluso en 1/5 de casos redujo citopenias y esplenomegalia<sup>56</sup>.
- Imatinib mesilato, inhibidor de receptores para PDGF y KIT<sup>57</sup>.
- Inhibidores de la farnesil transferasa tipo R115777, que mejora la anemia y esplenomegalia en una cuarta parte de los tratados<sup>58</sup>.
- SU5416, pese a su condición de anti-VEGF, no ha resultado eficaz<sup>59</sup>.

## II. Cirugía

Se concreta en la *esplenectomía*, que ahora queda restringida a casos muy selectivos<sup>60</sup>:

- Esplenomegalia sintomática.
- Infarto esplénico significativo.
- Hemolisis refractaria.
- Trombocitopenia que no responde a otros recursos, y/o
- Hipertensión portal severa (que obliga a shunt portal-sistémico si hay un obstáculo hepático y no simple hiperflujo).

La esplenectomía no alarga la supervivencia y está lastrada por una morbi-mortalidad importante (31% y 9% respectivamente)<sup>61</sup>. Complicaciones principales son: sangrado, tromboembolismo, absceso subfrénico y atelectasia pulmonar. Es capaz de provocar un rápido aumento de tamaño del hígado que toma el relevo de la metaplasia mieloide com-

pensadora, y además puede acelerar la transformación leucótica aguda<sup>62</sup>. Acrece a veces de modo señalado la trombocitosis y con ella el riesgo trombotico. El estudio previo a la esplenectomía debe ser muy minucioso, atendiendo al estado de miocardio, hígado y riñón, y descartando coagulopatía de consumo larvada o manifiesta. Por fin, las adherencias periesplénicas son una dificultad añadida para la extirpación del órgano.

### III. Radioterapia

La radioterapia ha sido considerada alternativa de la cirugía para aquellos pacientes que no soportan la esplenectomía. Consigue una reducción del bazo de grado ligero a moderado, bien que a costa de crear adherencias periesplénicas y de un apreciable riesgo de citopenias, que comportan mortalidad hasta de un 13%.

Mejor indicación es la aplicación de radiaciones ionizantes a focos mielopoyéticos extramedulares responsables de derrame pleural o ascitis o de asiento en órganos vitales, como SNC e hígado<sup>63, 64</sup>.

### IV. Trasplante de células madre

Debe considerarse tanto el alo- como el autotrasplante.

a. Realmente, el *alotrasplante* es la única posibilidad de curación de la MFI en el presente. En cuanto a sus resultados, nos referiremos a la serie presentada por Guardiola et al. (1999)<sup>65</sup>, trabajo colaborativo del *European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation* y otras sociedades. He aquí sus resultados:

- Tipo de trasplante: aloinjerto HLA-idéntico.
- Grupo tratado: 55 pacientes afectos de MFI, con edad media de 42 años.
- Probabilidad de supervivencia a los 5 años: 47% (56% si el trasplante no es manipulado).
- Probabilidad de mortalidad a 1 año: 27%.
- Menor supervivencia: Hb <10 g/dL, osteosclerosis y puntuación de alto riesgo.
- Fracaso del trasplante: edad avanzada, anomalías del cariotipo y falta de reacción injerto frente a huésped (GVHD grado II-IV).

Un trabajo más reciente (2003) de Deeg et al. arroja resultados similares<sup>66</sup>.

Aunque la esplenectomía previa al alotrasplante acelera la recuperación hematológica, conlleva per se un riesgo importante y no aumenta la supervivencia.

La observación de Guardiola del beneficio de la GVHD de cierta entidad en cuanto a la supervivencia, junto al que procura la infusión de linfocitos del donante en los injertos no exitosos, ha llevado a propiciar dicha reacción como mecanismo de erradicación sin realizar una mieloablación radical. Kröger<sup>67</sup>, en un ensayo en el que utiliza como acondicionamiento busulfán y fludarabina seguido de trasplante de un donante no relacionado, consigue resultados muy alentadores:

- Quimerismo completo al día 100, en el 95% de los casos.
  - GVHD grado II-IV aguda en un 48%, grado III-IV en 19% y crónica en 55%.
  - Supervivencia global y libre de enfermedad a 3 años, 84%.
  - Pese a la depleción de linfos T, no se registraron recaídas.
- Se precisa más experiencia en este prometedor campo.

b. Debemos a Anderson y su grupo la realización de trasplantes autólogos, indicados en sujetos de edad o carentes de donante. Con un acondicionamiento de busulfán, obtienen estas conclusiones<sup>68</sup>:

- Supervivencia actuarial a 2 años, 61%.
- Mejoría clínica significativa que dura hasta 4 años, en 15 de 21 enfermos.
- Impacto positivo sobre anemia, esplenomegalia y trombocitopenia.

Aunque no se conoce el mecanismo último de la respuesta, se pondera el restablecimiento de la hematopoyesis normal por retroceso de la fibrosis medular, menor esplenomegalia y reducción de la masa de células malignas.

### **Pronóstico**

La supervivencia media de la MFI se sitúa en 4 años, muy por bajo de la de una población normal de igual edad y sexo<sup>69</sup>. Factores pronósticos, ya anticipados, son grado de anemia, edad al diagnóstico, cariotipo y porcentaje de leucocitos inmaduros. Más discutible es el valor pronóstico del recuento hematoperiférico de células CD34<sup>+</sup>. Hay una serie de escalas confeccionadas con este fin predictivo:

- La más utilizada es la de Lille<sup>70</sup>, que divide los pacientes en tres grupos, de bajo-intermedio-alto riesgo, de acuerdo a la presencia de 0-1-2 de dos factores: Hb <10 g/dL y recuento leucocitario <4 ó >30 x 10<sup>9</sup>/L.
- La de Sheffield juega con 3 condicionantes: edad, Hb y cariotipo<sup>70</sup>.
- Finalmente, Cervantes matiza más el pronóstico al conjugar edad (>55 a.), Hb, síntomas constitucionales y porcentaje de blastos<sup>72</sup>.



## LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Si hasta ahora nos hemos ocupado de los DMP con el denominador común de ser Ph(-), en este capítulo abordaremos el desorden Ph(+) en su gran mayoría de casos: la LMC. Así quedarán contemplados los 4 principales DMP.

### Un poco de historia

La LMC es un bello ejemplo del progreso de una enfermedad médica en el curso de dos siglos; también, es la expresión de la agudeza de los clínicos y de su sentido de anticipación, seguidos luego por el desarrollo bioquímico impresionante derivado de las nuevas técnicas de investigación, situando esta mortífera afección a un paso de su curación definitiva. He aquí los hitos más memorables que han jalonado su historia:

1845 - Reconocimiento de la leucemia (probablemente LMC) como entidad definida e independiente, merced a sendos informes necrópticos de John Hughes Bennet desde Edimburgo («*Leucocythemia*») y Rudolf Virchow en Berlín («*Weisses Blut*»); con el antecedente de la descripción clínica congruente del francés Velpeau años antes (1827). El propio Virchow fue el proponente del nombre «*leucemia*»<sup>1-3</sup>.

1846 - Primer diagnóstico de leucemia en un paciente vivo, llevado a cabo por Fuller<sup>4</sup>.

1865 - Introducción del arsénico en la terapia de este proceso (solución de Fowler), a iniciativa del germano Lissauer<sup>5</sup>.

1880s - Introducción de los métodos de tinción panóptica por Paul Ehrlich, un paso esencial para la clasificación de los tipos mayores de leucemia<sup>6</sup>.

1895 - Descubrimiento de la radiación X y aplicación ulterior a la terapia del bazo leucémico por Pusey<sup>7</sup> (1902) y Senn<sup>8</sup> (1903).

1946 - Primera quimioterapia eficaz para la leucemia: mostaza nitrogenada. Conocida la capacidad mielosupresiva del gas mostaza por la guerra química, su uso como freno a proliferaciones excesivas leucóticas se realizó en este año a la par por Goodman<sup>9</sup> y Jacobson<sup>10</sup>.

1951 - Introducción del concepto de «desordenes mieloproliferativos» por W. Dameshek<sup>11</sup>, punto de partida de la historia moderna de estos procesos.

1953 - Haddow por un lado y Galton por otro emplean en la LMC busulfán, comprobando una apreciable prolongación de la vida de los pacientes<sup>12, 13</sup>.

1960 - Referencia muy importante: Nowell y Hungerford<sup>14</sup> publican un corto artículo en *Science* titulado «*Un cromosoma diminuto en la leucemia granulocítica crónica humana*», donde concluyen: «Los hallazgos sugieren una relación causal entre el cromosoma anormal observado y la leucemia granulocítica crónica». Así se establecía la relevancia del llamado cromosoma Philadelphia (abreviadamente, Ph1 o Ph).

1973 - Reconocimiento de la naturaleza recíproca de la traslocación 9:22, (De Klein)<sup>15</sup> completada años después (84-85) con la descripción de *bc*r (*break cluster region*) y del gen de fusión *BCR-ABL*.

1974 - Introducción de la hidroxiurea en el tratamiento de la LMC, que fue reemplazando paulatinamente a busulfán por inferior mielotoxicidad (Kennedy<sup>16</sup>).

1979 - Se inicia la aventura del aloinjerto de médula ósea, utilizándose en principio hermanos como donantes. El grupo de Seattle, con Fefer et al., comunica el resultado de 4 pacientes sometidos a quimio-radioterapia seguida de la infusión de células medulares, revisados luego durante 24 meses sin reaparición de células Ph (+)<sup>17</sup>. El reconocimiento del valor de la identidad antigénica HLA en punto a la tolerancia del injerto, fue un paso decisivo. (Champlin<sup>18</sup> y otros).

1982 - Principia el uso clínico de interferón alfa, consiguiendo que el 5-10% de los pacientes con LMC obtengan una remisión citogenética (Talpaz et al.<sup>19</sup>).

1984 - Se establece la puntuación Sokal<sup>20</sup> para el pronóstico de la LMC.

1985 - Con los conocimientos previos acerca del aloinjerto, es el momento de emplear el procedente de donantes no relacionados, que puede aprovecharse del efecto inmunitario de la GVHD y de la infusión



de linfocitos del donante. Estos últimos avances se constataron en 1990<sup>21, 22</sup>.

1990 - Esta fue también la fecha de la transferencia al ratón del gen *BCR-ABL* para inducir LMC experimental (Daley<sup>23</sup>).

1998 - Uso clínico pionero de los inhibidores de la tirosín quinasa; aunque hay una era preimatinib de estos inhibidores, fue la síntesis en Ciba-Geigy (ahora Novartis) del esqueleto de 2-fenilaminopirimidina con añadido de N-metilpiperazina (Zimmermann et al.<sup>24</sup>) la que representó un paso decisivo para el manejo de este proceso.

2004 - Inhibidores de segunda generación (dasatinib, nilotinib)<sup>25</sup>.

En conclusión: nos encontramos ante una enfermedad caracterizada por mieloproliferación motivada por una mutación que implica traslocación balanceada entre los cromosomas 9 y 22. Clínicamente se expresa por leucocitosis acusada, que puede permanecer asintomática por largo plazo; hay empero precursores no maduros en sangre circulante, frecuentemente trombocitosis y esplenomegalia en general muy notable. Pasados 4-5 años, la LMC no tratada va a progresar a una fase aguda y luego blástica agresiva, de gran repercusión constitucional, que dura no más de 6 meses antes del éxitus. Un 20% de LMC fallecen en la etapa crónica.

Su incidencia se fija en 1.6 casos x 10<sup>5</sup> adultos, con una ratio hombre/mujer de 1.4:1. La edad media de comienzo es de 55 años, siendo menos del 10% los que inician la enfermedad por bajo de los 20 años<sup>26</sup>.

## Patofisiología de la LMC

I. Desde la aportación de Nowell y Hungerford sabemos que *el cromosoma Philadelphia (Ph) se asocia al 90% de los casos de LMC*. Ph es un cromosoma 22 parcialmente delecionado, resultado de una traslocación recíproca que implica los brazos largos de los cromosomas 9 y 22: t(9; 22) (q34; q11). Consecuencia de la traslocación es la yuxtaposición o fusión de secuencias 3' del proto-oncogén *ABL1* en el cromosoma 9 y la secuencia 5' del gen *BCR* (siglas de *break cluster point*) en el cromosoma 22<sup>27</sup>.

Aparece así un nuevo gen de fusión *BCR-ABL*, que codifica una proteína de igual nombre (Bcr-Abl), dotada de una elevada capacidad para fosforilar la tirosina a partir del ATP, es decir, que se comporta como una tirosín quinasa constitutiva. En dependencia de los puntos de fractura en el gen *BCR*, se pueden transcribir 3 tipos de proteína, con dife-

rente peso molecular: 190, 210 y 230 kDa; de las tres, la más común es p210, que es la forma de oncoproteína asociada con la LMC típica o clásica<sup>28</sup>.

*ABL* pertenece a una familia de tirosín quinasa no-receptor identificada por su analogía con *v-abl*, un oncogén viral capaz de inducir tumores linfoides en el ratón (Abelson); hay aproximadamente 100 enzimas TK en el genoma humano. En adición a la activación constitutiva provocada por traslocaciones, puede ser puesta en marcha por otros mecanismos; resulta ubicuitariamente expresada en células de diversos tejidos. El gen *BCR*, a diferencia de su compañero, justamente fue identificado a expensas de su reagrupamiento con *ABL*. Codifica una proteína de 160 kd con varias funciones, entre ellas la de serin-treonina quinasa<sup>27</sup>.

El mecanismo por el cual se genera la traslocación que conduce al Ph no es bien conocido, como tampoco el tiempo que ha de transcurrir hasta la puesta en marcha de LMC manifiesta. La radiación es factor causal en algunos casos, ya que las personas expuestas a ella cobran leucemia con mayor frecuencia (Preston et al.<sup>29</sup>), y las altas dosis de radiaciones ionizantes inducen selectivamente genes de fusión indistinguibles de los de la LMC (Deininger et al.<sup>30</sup>). Se ha señalado que la estrecha proximidad de los genes *BCR* y *ABL* en las células hematopoyéticas en interfase puede facilitar la traslocación entre ambos genes. A este respecto, se ha conocido un duplicón de 76 kb (una secuencia de dos copias repetidas de ADN) tanto en el cromosoma 9 próximo al gen *ABL* como en el 22 cerca de *BCR*, lo que podría favorecer el intercambio (Saglio et al.<sup>31</sup>).

Se ha especulado acerca de si la presencia de células portadoras de Ph(+) hacía desaparecer todo vestigio de células normales, Ph (-). La incertidumbre que reinó en este punto hasta los años 80, ha dado luego paso a la certeza de que, en efecto, las células madre normales estaban aún presentes: en cultivos de células mieloides crecen progenitores Ph (-), y tras altas dosis de quimioterapia o mediante interferón alfa, puede asistirse a esa recuperación Ph (-). La conclusión es que el clon de células Ph (+) desplaza a las normales, pero no las hace desaparecer por completo<sup>32, 33</sup>.

Otro punto a discernir es si el tratamiento eficiente (alotrasplante, imatinib) es capaz de conseguir la erradicación total de las células Ph (+), con lo que la cura del proceso podría garantizarse definitivamente. Pero ni incluso con los procedimientos más finos de detección de los elementos anormales, como es el caso de la PCR-RT (reacción en cadena de la polimerasa - reversotranscriptasa) hay garantía: aún siendo negativa,

pueden quedar en el leucémico un millón de células Ph (+). Se piensa que tales células acaso son definitivamente quiescentes, en simbiosis con las normales, y frenadas por la continua actividad de injerto-frente-a-leucemia que despliega el aloinjerto (Barrett et al.<sup>34</sup>).

Por lo demás, la cualidad Ph(+) no se limita estrictamente a los leucocitos, sino que trasciende a todas las series mieloides e incluso marca linfocitos; eso es argumento para suponer que la traslocación tiene lugar en una célula pluripotente muy primitiva.

Si bien la mayoría de estos leucémicos portan la fusión *BCR-ABL* clásica, algunos escapan a esta regla: un tercio de los que aparentan un cariotipo normal en realidad poseen un gen *BCR-ABL*, que suele estar ubicado en un cromosoma 22 aparentemente correcto, a veces en el 9<sup>35</sup>. En los casos restantes, la LMC no ofrece bases moleculares patológicas conocidas, si bien algunos pacientes sufren otro tipo de aberraciones cromosómicas: mayormente, traslocaciones distintas del cromosoma Ph; por ejemplo, t (5; 12) (q33; p13) y t (8; 13) (p11; q12), que producen genes de fusión codificadores de receptores tirosín quinasa<sup>36</sup>.

II. Procede ahora examinar cuáles son *los mecanismos por los que el gen de fusión BCR-ABL condiciona esa situación de proliferación medular continuada*. No hay duda de su carácter patogénico, comprobado a través de la eficacia de la transfección de progenitores hematopoyéticos de ratón con un vector retroviral que contiene el gen *BCR-ABL* tipo 210, lo que produce una enfermedad LMC-like en el animal de experiencia (Daley et al.<sup>37</sup>, entre otros).

Cabe dividir esta disquisición en tres apartados:

- \* Efectos sobre la transducción de señal.
- \* Interferencia con la adherencia al estroma medular.
- \* Inhibición de la apoptosis.

a. Se incluyen aquí la participación de las vías RAS, MYC, STAT y otras. Su activación induce un efecto proliferativo.

La *vía RAS* es activa cuando el oncogén está ligado a guanidin-trifosfato (GTP), lo que depende de una cadena de adaptadores promovida por Ber-Abl:

Bcr... Grb2 ... Sos ... Ras.

Bcr (p210) contiene una tirosina fosforilada en posición 177 que es la que se une al dominio SH2 del adaptador Grb2; el complejo p210-Gbr2 recluta Sos, una proteína que libera el nucleótido Ras-guanina

(GNRP); el conjunto Bcr-Abl-Grb2-Sos estimula la conversión de la forma inactiva de Ras (Ras-GDP) en activa (Ras-GTP)<sup>38</sup>.

La *vía del proto-oncogén MYC* es otra diana de p210; se halla expresada en niveles elevados en las células de la LMC y parece independiente de Ras. Es la región C-terminal de Abl la que se encuentra implicada directamente en el proceso de regulación al alza de MYC<sup>39</sup>.

En cuanto a la *vía STAT*, tanto STAT-1 como STAT-5 están activados de modo constitutivo en las líneas celulares *BCR-ABL* positivas de los pacientes con LMC. A diferencia de las células normales, que requieren de las tirosín quinasas Jak para ordenar la traslocación nuclear de STATs, cuando Bcr-Abl está presente se produce la activación directa sin su concurso. Eso explicaría la independencia de las colonias leucémicas respecto de las citoquinas para su proliferación<sup>40</sup>.

b. Se conoce bien *el defecto de adherencia de las células leucémicas*, que puede derivar de la capacidad Bcr-Abl para formar complejos multiméricos con las proteínas de adhesión tipo Paxilina.

El resultado es un defecto de la «conversación mutua» de las células entre sí y sobre todo de las interacciones entre células y estroma. Gordon et al.<sup>41</sup> (1987) observaron que la conexión entre las células y su nicho estromático resulta vital para que aquellas se mantengan en estado quiescente; la falta de ese contacto inhibitorio promueve la activación.

c. *La inhibición de la apoptosis* por Bcr-Abl significa que esta proteína actúa en dos frentes: estimulando proliferación por un lado y retrasando la muerte celular programada por otro. Es curioso que Abl sola ostenta capacidad proapoptótica, lo que deriva de su traslado desde el citoplasma al núcleo; Bcr-Abl, anclada en el citoplasma permanentemente, es antiapoptótica<sup>42</sup>.

Esta propiedad está en relación a la activación que Bcr-Abl ejerce sobre la vía de la fosfoinositol-3-quinasa (PI3K-AKT), con la intermediación de Crk o de la Ras antes mencionada.

El efecto antiapoptótico permite que estas células, con su vida prolongada, puedan acumular mutaciones genéticas adicionales que procuran inestabilidad y promoción a la fase final blástica.

III. Eso nos conduce a la siguiente y última cuestión, a saber: ¿Por qué la LMC concluye en una fase final de leucosis aguda? La LMC pasa por prolongada fase indolente caracterizada por la sobreproducción de granulocitos maduros, pero inexorablemente evoluciona a una fase

aguda terminal en la que predominan las células indiferenciadas. Aún admitiendo el papel central del oncogén *BCR-ABL*, se hace necesario contemplar otras mutaciones que soporten este cambio maligno<sup>43</sup>.

Simplemente esbozaremos las vías de la investigación en marcha:

a. Se aprecian alteraciones cromosómicas que sugieren genes aberrantes: trisomía 8, pérdida de 17p y traslocaciones cromosómicas.

b. El análisis del fenotipo también delata dichas anormalidades genéticas: pérdida de la función supresora tumoral, detención madurativa, fenotipo mutador, deficiencias en la reparación del ADN, fallos en la vigilancia genómica y pérdida de la homeostasis.

c. Como consecuencia de ello, hay ciertos genes candidatos, que quizá no sean los mismos en todos los casos (ausencia de «genes universales»). A título de ejemplo, Ohmine et al., en un escrutinio de 3.456 genes humanos procedentes de sujetos en fases crónica, aguda y blástica de LMC, identifican 17 oncogenes que aparecían regulados al alza y otros 9 a la baja, como candidatos; de estos últimos, el más señalado es el responsable de la proteína inhibidora del STAT activado (*PIASy*)<sup>44</sup>.

### Rasgos clínicos y diagnóstico de la LMC

Desde un punto de vista clínico, nos enfrentamos a una enfermedad que es heterogénea tanto en su inicio como en su curso clínico. Pueden esquematizarse tres fases en su evolución: crónica (FC), aguda (FA) y de transformación blástica (TB).

I. El diagnóstico de LMC suele hacerse en fase crónica, aunque hay casos asintomáticos en los que se descubre a raíz de un hemanálisis incidental. La edad media al diagnóstico es de 50-60 años, siendo detectada en sujetos de menos de 20 años sólo en el 10% de los casos. La ratio varón:mujer es de 1.3:1. El Registro Escocés de Cáncer ofrece amplia información al respecto<sup>45</sup>.

*Los análisis sintomáticos* más recientes corresponden a tres fuentes: la del Grupo de Estudio Germano (Hehlmann et al., 1994), el V Ensayo del Reino Unido (Farquarson<sup>47</sup>) a propósito de la respuesta a interferón, y un trabajo de Savage et al.<sup>48</sup> (1997) basado en 430 pacientes afectados de LMC, colectados en un centro de referencia en el curso de 16 años; nos referiremos esencialmente a este último.

He aquí la semiología detectada al inicio del proceso, ordenada según sus porcentajes respectivos:

<i>Síntomas</i> .....	Fatiga o letargia (33.5%)
	Sangrado (21.3%)
	Pérdida de peso (20.0%)
	Disconfort esplénico (18.6%)
	Masa abdominal o plenitud (14.8%)
	Sudores (14.6)
	Dolor óseo (7.4%)
	Infección (6.2%)
	Cefalea (5.8%)
	Disnea (4.5%)
	Disturbios visuales (4.4%)
	Debilidad (4.4%)
	Artralgia (4.0%)
	Tos (3.1%)
	Malestar (3.1%)
	Vahidos (2.2%)
	Náuseas/vómito (2.2%)
	Edema maleolar (2.2%)
	Priapismo (1.9%)
	Cambios mentales (1.6%)
<i>Signos</i> .....	Bazo palpable (75.8%)
	..... 1 - 10 cm (36.9%)
	..... > 10 cm (38.9%)
	Bazo no palpable (24.2%)
	Púrpura (15.2%)
	Hígado palpable (2.2%)

*Diagnóstico incidental*.....(20%)

Se infiere de esta lista que al inicio de la LMC los síntomas más comunes se refieren al deterioro constitucional: fatiga, debilidad, letargia, pérdida de peso, sudoración, quizá fiebre o febrícula, cefalea, vahidos, malestar general .... Por lo que atañe a los signos, la esplenomegalia es muy prominente: en el momento del diagnóstico, está presente en tres cuartas partes de los casos, y en la mitad de ellos ya alcanza volumen considerable, superior a 10 cm bajo reborde costal. Es responsable con frecuencia de síntomas abdominales: disconfort, plenitud, dolor, náuseas y vómito, sensación de masa. De hecho, el desarrollo lienal de la LMC es de los más conspicuos que se pueden hallar entre todos los procesos que afectan a esta víscera. En nuestra serie, hay un caso que, tras haber sido diagnosticado en nuestro Servicio, fue esplenectomizado en otro centro; volvió a ingresar al cabo de 10 años ... con un dolor abdominal

por úlcera duodenal. La LMC seguía en fase indolente. Hasta qué punto la esplenectomía prolongó el curso de esta paciente es una pura elucubración.

Por contra, el desarrollo hepático es siempre más moderado y tardío, está en un segundo plano.

En el estudio de Savage et al., la tendencia hemorrágica se exteriorizó de entrada en uno de cada 5 pacientes, pese a que sólo en un 1% de los casos los trombocitos eran inferiores a  $50 \times 10^9/L$ . El síntoma más frecuente fue la púrpura, aunque también se describen menorragias, hemorragias retinianas, gingivales, rectales, sangrado de úlcera péptica y en un caso hematoma subdural. Puede que suene a paradoja un conteo alto de trombocitos junto a tendencia hemorrágica, pero deben tenerse presente las disfunciones plaquetarias, tales menor contenido de serotonina y adenin-nucleótidos, pobreza de gránulos, anormalidades en las glicoproteínas de membrana, metabolismo defectivo del ácido araquidónico y escasa respuesta agregante a epinefrina<sup>49</sup>.

Se registró ruptura esplénica en un paciente y alguna vez hubo necrosis avascular de la cabeza femoral. Algunos pacientes presentaron rash cutáneo, que en una ocasión exhibía un trasunto histopatológico de vasculitis leucocitoclástica.

II. *Los hallazgos de laboratorio* son básicos para orientar el proceso. Los niveles medios de leucocitemia, procedentes de ensayos multicéntricos, se sitúan en  $100-150 \times 10^9/L$  (Allan et al.<sup>50</sup>, Grupo de Estudio Cooperativo Italiano<sup>51</sup>...). Esta leucocitosis se compone de células mieloides en diversos estadios madurativos, principalmente mielocitos, metamielocitos y granulocitos neutrófilos segmentados, con una proporción de blastos no superior al 2%. La basofilia es rasgo constante, y a nuestro juicio sugerente en casos dudosos; también puede ser significativo el número de eosinófilos. Es común cierto grado de anemia normocitaria<sup>52</sup>, si bien la serie roja puede estar respetada, y en nuestra casuística se registra algún caso de poliglobulia inicial. Es frecuente que las plaquetas se hallen elevadas, a veces con predominio sobre una leucocitosis que aparece discreta<sup>53</sup>. Por eso, en todos los pacientes con trombocitosis sugerente de DMP, la investigación del gen de fusión *BCR-ABL* es lógica. Los pacientes menores de 40 años suelen tener una mayor leucocitosis, anemia y desarrollo esplénico, lo que acaso significa un diagnóstico más tardío, por mayor tolerancia al proceso. De cualquier forma, es habitual una correlación positiva grado de leucocitosis - intensidad de anemia - esplenomegalia. Pese a la trombocitosis, no son demasiado

frecuentes los accidentes isquémicos tipo IAM o ictus; más bien se describen con los niveles muy elevados de leucocitemia. Así, la leucaféresis ha sido de utilidad en estos enfermos, mejorando p.e. el priapismo.

La médula aparece marcadamente hiper celular, con un cociente mielóide/eritroide superior al habitual 3:1. El número de blastos es generalmente inferior al 10% en esta fase crónica, y a veces no supera el 5%. Los megacariocitos están aumentados en número, son pequeños e hipolobulados. Según Thiele<sup>54</sup>, también se establece un correlato reticulina medular - megacariocitos - anemia - >bazo.

III. Para establecer *un diagnóstico sólido* de LMC son necesarios tres tipos de constataciones<sup>47</sup>:

- Datos hematoperiféricos: recuento leucocitario y fórmula, realizada ésta manualmente, ya que los automatizadores no discriminan bien el porcentaje de blastos, eosinófilos y basófilos.
- Medida del tamaño del bazo, un parámetro también importante, como los datos de la sangre, para establecer un pronóstico basado en la puntuación de Sokal y Hasford (véase más adelante).
- El tercer punto de indiscutible valor es, obviamente, la demostración del cromosoma Ph y/o del gen de fusión *BCR-ABL*. Se aconseja en este sentido el examen de al menos 20 metafases. Si la citogenética no resulta, se recomienda el recurso a FISH (hibridación in situ con fluorescencia).

IV. Tras una fase crónica de más o menos años de duración, es lo más común (salvo un tratamiento muy eficaz) el tránsito a la *fase aguda*.

Se asocia esta fase a una mayor inestabilidad de las células leucémicas, y en su curso se comprueba la aparición de nuevos clonos, de acuerdo al análisis citogenético. El clínico constata que una terapia previamente eficaz se hace ahora menos remunerativa; esto, que ocurría regularmente cuando usábamos busulfán o hidroxurea, también se produce en la era imatinib cuando surge refractariedad. Se aprecia elevación del contaje leucocitario, mayor número de células inmaduras en sangre periférica, anemia que aparece o se agrava, aumento de esplenomegalia, etc. Tres grupos se han pronunciado acerca de los criterios que definen de FA: Kantarjian et al.<sup>55</sup>, el IBMTR (*International Bone Marrow Transplant Registry*)<sup>56</sup> y la OMS (criterios revisados por Vardiman et al., 2002)<sup>57</sup>. Por nuestra parte, seguimos estos últimos en el comentario:

Blastos en sangre periférica y médula ...	10-19%
Basófilos circulantes ... ..	=/> 20%



Plaquetas ... ..	< 100 x 10 <sup>9</sup> /L (no relacionado a terapia)
	> 1000 x 10 <sup>9</sup> /L
Aumento de bazo y leucocitos pese a terapia .....	Sí
Evolución citogenética clonal... ..	Sí

Estos argumentos son válidos para fundamentar la decisión de realizar un alotrasplante medular; así lo acepta el Grupo Europeo para Trasplante de Sangre y Médula.

El desarrollo de nuevas anomalías citogenéticas (además del Ph), ha sido comprobado en el 10% de los casos al definirse FA, y se amplía al 30-50% en su curso, al ritmo de aparición de otros rasgos propios de esta etapa (Majlis et al.<sup>58</sup>). Las aberrancias más frecuentes son: trisomía 8, doble Ph e isocromosoma 17. Una vez que se comprueban, la supervivencia media es de 19 meses, según el mencionado Majlis. No obstante, parece haber algunas diferencias de acuerdo con las anomalías presentes:

<i>Grupo de buen riesgo</i>	ausencia de anormalidades en el cromosoma 17 < 16% de metafases anormales tiempo de evolución clonal < 24 meses.
<i>Grupo de pobre riesgo</i>	anomalías en el cromosoma 17 > 36% de metafases anómalas ó > 16% de metafases anómalas otros rasgos de FA

El grupo de menor riesgo cuenta con una expectativa media de vida de 54 meses, en tanto que el de mal riesgo se limita a 6-7 meses. Todo ello se refiere a la época preimatinib; con los inhibidores de la tirosín quinasa, las perspectivas son mejores: según Talpaz et al.<sup>59</sup>, 600 mg/d. de imatinib consiguen una supervivencia libre de enfermedad y global a 12 meses de 78% y 67%, y a 3 años aún hay 55% y 45% de respondedores. Por eso resulta esencial la vigilancia de los pacientes con LMC, especialmente en lo que atañe los niveles de transcriptos detectados en sangre periférica mediante RT-PCR: si aumentan decididamente, hay que estudiar citogenética medular. Si esto ocurre con imatinib (ahora fármaco de elección), se plantea de inmediato elevar dosis, terapia de combinación o cambio a otro de los inhibidores de la TQ de segunda generación.

El estudio citogenético iterativo puede llevarnos a anticipar la realidad de una FA antes de que la clínica y el examen hematológico estándar la detecten.

III. La fase terminal de la LMC es la de *transformación blástica*. Fueron Karanas y Silver<sup>60</sup> quienes, ya en 1968, señalaron el mal pronóstico de aquellos pacientes que presentan una tasa de blastos + promielocitos superior al 30%.

Ahora la definición de transformación blástica en LMC implica la presencia de más de un 30% de blastos en sangre periférica o en médula ósea, o hallazgo de enfermedad blástica extramedular. Ello no obstante, la propia OMS ha definido la leucemia aguda «de novo» por la existencia de más de un 20% de blastos, una especificación que debería trasladarse a la transformación blástica de la LMC. Que puede aparecer a partir de la FC de la LMC sin previo paso por FA.

Dicho esto, esta fase puede decantarse hacia una leucosis aguda mieloide (lo que ocurre en el 70-75% de los casos) o linfoide (25-30% restante). La LMA es a veces acompañada por una cohorte de células mielomonocíticas, eritroides o megacariocitarias. Por su parte, la LLA casi siempre se orienta hacia la línea B, y sólo pocas veces es T<sup>61</sup>.

La repercusión clínica de la transformación blástica entraña anemia, dolor óseo, aumento de esplenomegalia, pérdida de peso y síntomas constitucionales. La enfermedad extramedular se suele expresar en la piel y t.c.s., hueso, ganglios, testículo, SNC, íleon e hígado<sup>62</sup>. El estudio de imagen es susceptible de mostrar el daño óseo y a veces una necrosis ósea aséptica<sup>63</sup>.

Cuando se realiza el estudio citogenético, se comprueban aberraciones que ya han sido explicitadas en la fase aguda y algunas otras más; particularmente ominosa es la presencia de un isocromosoma 17q<sup>64</sup>.

Una cualidad negativa clásicamente archicomprobada es la mala respuesta terapéutica de la TB, peor sin duda que la de las formas inicialmente agudas. La supervivencia media no llega a 6 meses (Kantarjian et al.<sup>65</sup>); este aserto, referido a los citostáticos clásicos, desgraciadamente se ve poco modificado por imatinib. Es verdad que imatinib procura en principio una respuesta hematológica sostenida en 1/3 de los pacientes, pero la supervivencia no se prolonga significativamente (6.9 meses según Sawyers<sup>66</sup>). Solamente la expectativa de nuevos fármacos anti-TQ y la posibilidad de un aloinjerto en esa fase de ventana provocada por imatinib mantienen esperanzas.

### **Pronóstico de la LMC**

Aunque nos enfrentamos a una enfermedad con personalidad propia, es lo cierto que su curso clínico es diverso, y ello en razón a dos variables: fase en la que el proceso se encuentra (LC, LA y TB) y factores

de riesgo presentes en cada caso. En párrafos precedentes, nos hemos ocupado de las etapas avanzadas de evolución acelerada; ahora debemos ponderar los factores de riesgo que permiten plantear un pronóstico para el paciente más habitual, aquél que se halla en fase crónica.

En este sentido, existen dos estudios que durante mucho tiempo han tenido validez orientativa, pero que ahora están puestos en cuestión tras el advenimiento de imatinib. Nos referimos a los criterios planteados por Sokal primero y Hasford más tarde.

Sokal et al.<sup>20</sup> evaluaron los rasgos de la enfermedad en 813 sujetos con LMC Ph(+) en fase crónica, sometidos a tratamiento con busulfán o hidroxiurea. En su fórmula se incluyen como parámetros ponderables edad, tamaño esplénico, número de blastos y recuento de plaquetas (éste no influyente por debajo de  $700 \times 10^9/L$ ). La fórmula de riesgo se expresa así:

$$\lambda_i(t)/\lambda_o(t) = \text{Exp } 0.0116 (\text{Edad}-43.4) + 0.0345 (\text{Bazo}-7.51) + 0.188 (\text{Plaquetas}/770)^2 - 0.563 + 0.0887 (\text{Blastos}-2.10)$$

Según el resultado de la aplicación de la fórmula, es dable dividir los casos de LMC en tres escalones con riesgo diferente:

Grupo de bajo riesgo	Puntuación < 0.8	Supervivencia 60 meses
Grupo de alto riesgo	Puntuación > 1.2	Supervivencia 32 meses
Grupo de riesgo medio	Puntuación 0.8 - 1.2	Supervivencia intermedia

Con el advenimiento del interferón alfa en los años 80, la terapia de la LMC ganó eficacia y consiguió no sólo retrocesos clínicos sino también citogenéticos; el resultado fue una mejoría de la supervivencia que, a 5 años, cobró 15 puntos, al pasar de 41.8% a 56.8%. Esta influencia beneficiosa de IFN $\alpha$  se refería a sujetos correspondientes a los grupos de riesgo bajo o intermedio, no a los de riesgo alto, en los que la respuesta no era duradera. Esta menor discriminación con la terapia inmunomoduladora invitó a una modificación de la formulación de Sokal; Hasford et al.<sup>67</sup> introdujeron dos nuevos parámetros, eosinófilos y basófilos:

$$\text{Puntuación pronóstica} = [(0.6666 \times \text{edad}) + (0.042 \times \text{tamaño de bazo}) + (0.0584 \times \% \text{blastos}) + (0.0413 \times \% \text{eosinófilos}) + (0.2039 \times \text{basófilos}) + (1.0956 \times \text{plaquetas})] \times 1000$$

Con esta puntuación, hay asimismo tres grupos de riesgo:

Grupo de bajo riesgo	Puntuación $\leq 780$	Supervivencia 96 meses
Grupo de alto riesgo	Puntuación > 1480	Supervivencia 42 meses
Grupo de riesgo intermedio	Puntuación > 780 y < 1480.	Supervivencia 65 meses

Una respuesta citogenética favorable incrementa el plazo de supervivencia, excepto en el caso de alto riesgo, que no se influye por tal circunstancia.

Pero llega la época de imatinib, que obliga a revisar los criterios anteriores. Imatinib es medicación de primera línea, excepto en los casos en que se procede directamente al aloinjerto, poco numerosos. El estudio IRIS ha tratado de evaluar la eficacia de la fórmula de Sokal aplicada en pacientes en tratamiento con anti-TQ<sup>68</sup>. Se establece en este ensayo una comparación de imatinib con interferón y baja dosis de citarabina, en enfermos con LMC no tratada previamente. Al cabo de 54 meses de seguimiento, la clasificación Sokal discriminó fehacientemente los resultados en pacientes considerados de bajo, medio y alto riesgo. Hay un detalle importante: si se produce en los últimos un beneficio citogenético con imatinib, su pronóstico es tan bueno como el de los otros dos grupos. Concluye Farquharson, con razón, que el mejor predictor cuando se trata a un enfermo con imatinib es la calidad de su respuesta citogenética y molecular. La edad ya no cuenta, tampoco las deleciones en der (9) (cromosoma derivado 9), aunque sí la supresión medular pronunciada y prolongada más de 2 semanas<sup>47</sup>.

Pero estas consideraciones corresponden ya al párrafo del tratamiento.

### Tratamiento actual de la LMC

A partir del inicio de siglo, la terapia de la LMC ha cambiado radicalmente: en mayo de 2001, la FDA americana aprobó el uso de ST1571, es decir, imatinib mesilato, en el manejo de esta enfermedad. Todos los recursos hasta entonces postulados para combatir este proceso quedaron periclitados, desde el histórico licor de Fowler, pasando por los agentes alquilantes (busulfán), hidroxiurea, hasta el interferón alfa a altas dosis, solo o con dosis bajas de citarabina. Hoy sólo hay dos opciones: imatinib (y otros inhibidores de TQ) y alotrasplante medular. En esta actualización, nuestra atención se fijará en exclusiva en estas dos posibilidades.

I. *Imatinib*, una 2-fenilaminopirimidina, inhibe las tirosín quinasas ABL, BCR-ABL, c-kit y PDGFR (receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas). Al prevenir la fosforilación de BCR-ABL, interfiere los mecanismos de señal que subsiguen y con ello el crecimiento de las células BCR-ABL positivas, induciendo su apoptosis precoz<sup>69</sup>.

El beneficio de imatinib fue comprobado definitivamente en el antes referido ensayo IRIS (*International Randomized Study of Interferon and ST1571*), en el que se coteja la actividad respectiva de IFN $\alpha$  + citarabina a dosis bajas con el inhibidor TQ<sup>68</sup>. A los 18 meses, las tasas de respuesta citogenética en los sujetos tratados con imatinib fueron de 76% frente a sólo un 14% en los sometidos a IFN.

Incluso más: las proporciones de pacientes libres de progreso a FA y TB se elevaron a 97% y 92% respectivamente. Y a 5 años, la tasa acumulativa estimada de remisiones citogenéticas completas resultó ser del 87%, de supervivencia libre de enfermedad del 83% y de supervivencia global del 89% en el grupo imatinib<sup>70</sup>.

Tamaños resultados eran impensables en épocas previas. En pacientes con enfermedad más avanzada, la respuesta hematológica y citogenética es inferior, y la supervivencia a 4 años se fija en un 40% si se trata de FA y 10% en TB<sup>71</sup>.

La actitud terapéutica actual estriba pues en recomendar imatinib en cuanto se lleva a cabo el diagnóstico de LMC. La única alternativa es el injerto alogeneico de células madre hematopoyéticas, reservado —como es lógico— a los fracasos de imatinib por refractariedad o efectos colaterales intolerables.

La dosis inicial en la FC de la LMC es de 400 mg diarios, mientras que en etapas posteriores (FA y TB) se comienza con 600 mg. Se administra con una toma de alimento y un buen vaso de agua, para mejor tolerancia gástrica. No hay que reajustar posología en caso de insuficiencia renal o disfunción hepática de grado ligero a moderado<sup>72</sup>.

Es preciso tener en cuenta las interferencias medicamentosas, basadas en esencia en su metabolismo por CYP3A4, una de las vías incluidas en el citocromo P-450. Los inhibidores de esta enzima incrementan el efecto de imatinib: tal es el caso de los antagonistas del calcio (verapamil, diltiazem), macrólidos (eritromicina y claritromicina), antifúngicos (ketoconazol, etc.). Por contra, reduce su actividad la medicación que eleva la vía CYP3A4, caso de ciertos antiepilépticos (fenitoína y fenobarbital) y antibióticos (grupo de la rifampicina). Es necesario ajustar bien las dosis de acenocumarina si la anticoagulación es obligada en el paciente<sup>73</sup>.

Es importante reconocer que imatinib manifiesta capacidad teratogénica, de manera que durante la edad fértil debe recurrirse a métodos anticonceptivos, ya que la supresión de este fármaco conlleva una recaída en el proceso hematológico<sup>74</sup>.

Una vez en marcha el tratamiento no puede ser detenido, ha de mantenerse de modo indefinido. Y, por añadidura, es necesario realizar una vigilancia clínica y hematológica estrecha para comprobar si la enfermedad se mantiene bajo control. Con tal finalidad, se exige en principio un examen hematológico cada 2 semanas; una vez que se constata la respuesta (normalización de recuento leucocitario y de plaquetas, regresión de la esplenomegalia), la monitorización ulterior se realiza mensualmente, con exámenes más acabados cada 3 o 4. ¿Cuáles?

Habida cuenta que la finalidad de la terapia estriba en la reducción hasta la desaparición de las células Ph (+), es imperativa la búsqueda de este cromosoma y de la proteína BCR-ABL. Los procedimientos se han referido con anterioridad: una citogenética estándar, FISH y/o PCR-RT. Si se registra reducción o desaparición de las células anómalas, es necesario corroborar esa impresión mediante examen del extraído medular<sup>72</sup>.

El paciente debe ser también vigilado en cuanto a posibles efectos nocivos, derivados del uso de imatinib. He aquí una lista de acciones indeseables, tomada de Schiffer<sup>72</sup>, con los recursos preconizados en cada caso:

- Náuseas (precauciones en la toma), diarrea (usar antiespasmódicos).
- Neutropenia (rara, cede al reducir o cesar imatinib temporalmente).
- Disfunción hepática (precoz y transitoria; en algún caso fatal, junto a paracetamol).
- Rash (macular o papular; puede mejorar con corticoides o al reducir la dosis).
- Retención de fluido (edema periférico: usar diuréticos en su caso).
- Edema periorbitario (más frecuente y rebelde).
- Fatiga (ligera).
- Calambres, mialgias y artralgias (más comunes; mejoran con calcio, magnesio o quinina).
- Ginecomastia (por reducción de testosteronemia; tratamiento con este andrógeno).
- Fracaso cardíaco congestivo (cuestionable, pese a algún informe en este sentido).
- Hipofosfatemia (vigilancia: riesgo de osteomalacia).
- Anemia macrocítica (ligera, incide en el 10%; si es intensa, terapia con eritropoyetina).

Se nos plantean ahora los fracasos de imatinib; pueden ser de tres órdenes:

- Pacientes con LMC diagnosticada de novo que no obtienen respuesta citogenética completa (15-20% de los casos).
- Sujetos que por la índole de los efectos colaterales deben suspender la medicación (grupo menor).

- Enfermos que obtienen una respuesta citogenética plena, pero que luego recaen, lo que se suele anunciar por la reaparición de BCR-ABL, también un grupo pequeño.

La conducta terapéutica obliga primero a comprobar que la medicación está en curso a dosis plenas (investigación de imatinib en suero) y, si ello es así, hay al menos dos opciones: incrementar la posología de imatinib (hasta 600 u 800 mg al día) o cambiar a otro anti-TQ de segunda generación (dasatinib o nilotinib). La impresión inicial es que esta segunda elección resulta más eficaz que la primera, aunque todavía no hay experiencia suficiente. Desde luego, si la refractariedad a imatinib es completa, sólo cabe cambiar de fármaco. También, en este momento, puede contemplarse la posibilidad de alotrasplante.

Esa resistencia a imatinib, se debe esencialmente a dos mecanismos:

- Mutaciones en el punto de enlace a ATP de la tirosin quinasa BCR-ABL<sup>75</sup>.
- Evolución clonal con cariotipos aberrantes que a la postre llevan a la TB<sup>76</sup>.

La insuficiente eficacia de imatinib en un grupo de pacientes con LMC, ha llevado también a su asociación a otros fármacos con finalidad potenciadora. Cabe citar varios ensayos, llevados a cabo por grupos germanos, franceses, británicos y estadounidenses, que comparan monoterapia con imatinib y combinación de este fármaco con IFN y/o citarabina a dosis bajas. El grupo alemán, encabezado por Berger, comunica en su análisis de íterim que los resultados en sujetos con LMC tratados de novo con la combinación fueron superiores a los de la monoterapia, en razón a su alta tasa de respuestas y baja de progresión<sup>77</sup>.

La asociación puede incluir fármacos nuevos que actúan a niveles inferiores en la vía de BCR-ABL quinasa, caso de los inhibidores de la farnesil transferasa, dotados también de una fuerte capacidad anti-proliferativa. Aún no tenemos datos definitivos; por lo demás, estos preparados será tratados después en el apartado de las terapias farmacológicas emergentes.

Concluimos este parágrafo con una breve mención de otros inhibidores de BCR-ABL: nilotinib y dasatinib<sup>78</sup>.

*Nilotinib* (AMN107) es una nueva aminopirimidina, de administración oral, al igual que imatinib. Ejerce una inhibición competitiva con la proteína Bcr-Abl y así previene la activación de vías mitogénicas y antiapoptóticas, tales PI-3 quinasa y STAT5. Su potencia ha sido comprobada in vitro en ensayos de autofosforilación y proliferación celular; en

modelos animales (p.e. ratones NOD-SCID transfectados para dependencia de p210 Bcr-Abl), y en humanos.

Conocemos un estudio fase I/II cuyos resultados finales todavía no han sido publicados en el momento de redactar este trabajo, pero el análisis de eficacia en el ínterin ha revelado una respuesta hematológica completa del 92% de los casos en FC, 51% en FA y 6% en TB. A su vez, la respuesta citogenética se evalúa en 35%, 14% y 6% respectivamente de los pacientes tratados. Se usaron diversas dosis del fármaco (desde 100 a 1200 mg/d), y se registraron efectos colaterales sobre la médula (trombocitopenia, neutropenia, menos veces anemia), cutáneos (rash, prurito) y digestivos (náuseas, incremento de lipasa pancreática con muy eventual pancreatitis e hiperbilirrubinemia no conjugada) en general pasajeros, lo que permitió a los pacientes continuar el tratamiento. Ha sido Kantarjian el que ha publicado en 2006 este informe sobre Nilotinib en *N. Engl. J. Med*<sup>79</sup>.

*Dasatinib* difiere estructuralmente de los dos fármacos anteriores, pero ha mostrado gran potencia inhibitoria de familias de quinasas Bcr-Abl, c-kit, PDGFR, y SRC, muy superior a imatinib<sup>80</sup>. Los ensayos in vitro confirman que la capacidad inhibitoria de dasatinib no depende exclusivamente de Bcr-Abl. En 2003, se inició un ensayo fase I con el fármaco; según Talpaz et al. (2006), se registró respuesta hematológica completa en el 92% de pacientes en FC, 45% en FA, 35% en TB mieloide y 70% linfóide. Citogenéticamente, hubo resultado satisfactorio pleno en el 35%, 18%, 26% y 30% de los casos respectivamente. Los efectos indeseables consistieron en náuseas, rash cutáneo, fiebre y derrame pleural.

Hay ensayos de fase II en marcha con diversos esquemas posológicos.

II. El segundo recurso válido en el manejo de la LMC es el *trasplante de células madre alogeneicas* (TCMA). Es evidente que el impacto de imatinib ha sido tal que ha reducido el campo de aplicación de este procedimiento. Pero, a su vez, la tecnología del TCMA ha mejorado sensiblemente, en especial en lo referente a la metodología para el tipado molecular y terapia de las complicaciones infectivas. La era imatinib ha coincidido con regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida que aminoran la mortalidad. Todo ello, y algunas cosas más, merecen un comentario<sup>81</sup>.

La primera consideración es que, pese a todos los avances farmacológicos, el TCMA sigue siendo la terapia que más alta probabilidad tiene



de alcanzar una remisión molecular y de curar la enfermedad. A costa de una morbi-mortalidad de inicio bastante onerosa, es cierto. Por eso, la primera pregunta que se plantea es:

*¿Cuáles son los indicadores del porvenir del TCMA en un caso dado?*

No resultan aplicables aquí los criterios de Sokal y Hasford. Son más aptos los que confeccionaron Gratwohl et al.<sup>82</sup> en 1998:

Edad	< 20 años	0
	20-40 años	1
	> 40 años	2
Tipo de donante	hermano	0
	no relacionado	1
Fase de la enfermedad	crónica	0
	acelerada	1
	blástica	2
Intervalo diagnóstico-TACM	< 1 año	0
	> 1 año	1
Apareamiento de sexo	mujer D y varón R	0
	todos los demás	1

El score oscila entre 0 (porvenir favorable) y 7 (futuro comprometido).

Sobre el papel de la fase morbosa, ya se ha discutido bastante al plantear el pronóstico de la LMC en general. Baste decir aquí que mientras la FC a 5 años ofrece una supervivencia postrasplante que oscila entre 60 y 90% según diversas series, la FA se mantiene en 25-40% y la TB en un 10%.

La edad en el momento del TCMA tiene en cambio en el presente menor influencia. En efecto, si el acondicionamiento previo al injerto se realiza mediante fármacos excluyendo irradiación corporal total (ICT), en la experiencia de Seattle (*Fred Hutchinson Cancer Research Center*) la edad superior a 65 años no entraña mayor riesgo<sup>83</sup>; lo mismo indican Crawley et al.<sup>84</sup> respecto al acondicionamiento de reducida intensidad (ARI).

En cuanto a las características del donante, dada la limitación de familiares en primer grado compatibles, es lógico el interés por las donaciones a partir de fuente no relacionada, que (al menos en la población caucásica) puede cubrir la mitad de las necesidades. Si la compatibilidad

HLA ha sido plenamente establecida, este último injerto tiene tantas probabilidades o casi de éxito como el de relativos del paciente, en sujetos jóvenes. En una serie del *Hammersmith Hospital* londinense, no se constataron diferencias y en el NMDP (*National Marrow Donor Program*) los porcentajes de supervivencia a 1 año fueron 67 vs. 57%. Esa mejora de tolerancia es fruto de un tipado HLA que certifica concordancia para A, B, C, DR y DQ<sup>85</sup>.

Dentro de un determinado donante, las células que se trasplantan pueden pertenecer a sangre periférica o a médula ósea. El TCM hematoperiférico es ya la regla cuando se trata de material autólogo; en el alogéneo, la ventaja de uno u otro origen es cuestionable. Un meta-análisis verificado por el *Stem Cell Trialists' Collaborative Group* (2005)<sup>86</sup> señala que el aloinjerto de sangre periférica prende con mayor rapidez que el medular, pero también condiciona casos más severos de enfermedad de injerto-frente-a-huésped, incluso de carácter crónico. No obstante, esa faceta puede ser beneficiosa (verdadera reacción de injerto frente a leucemia) en trasplantes no relacionados, con mengua más decisiva de transcritos de BCR-ABL (Elmaagacli)<sup>87</sup>.

El sexo del donante puede ofrecer comentario cuando se trata de una mujer que ofrece sus células madre a un varón: aunque el desenlace es inferior a corto plazo, a más largo intervalo el riesgo de recaída es menor (Gratwohl<sup>88</sup>).

Finalmente, conviene considerar las ventajas del ARI. Hasta recientemente, se pensaba que para garantizar el prendimiento del injerto a largo plazo y una supervivencia prolongada libre de enfermedad procedía usar dosis mieloablativas de quimio- o radioterapia. Empero, se ha establecido que la dosis mínima precisa para asegurar un injerto duradero en el perro es de 200 cGy, muy por debajo de la requerida para mieloablación<sup>89</sup>. A partir de ahí, se han extendido al humano los trasplantes no mieloablativos, en razón a que el efecto injerto-frente-a-leucemia es superior a la acción antitumoral de quimio-radioterapia. Probablemente, la LMC es el mejor ejemplo de este beneficio, como se prueba con la infusión de linfocitos del donante.

La serie más amplia publicada corresponde a la EBMT, con 186 pacientes, tratados con diversos tipos de acondicionamiento (fludarabina+busulfán+globulina antitimocito p.e.); su análisis estratificado sugiere que la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad son iguales si no mejores que las conseguidas con el acondicionamiento convencional mieloablativo<sup>84</sup>.

La segunda cuestión planteada es: *¿cuáles son las indicaciones del TCMA?*

Dos situaciones se deben contemplar: utilización primaria o tras el fracaso de la terapia con imatinib. Es poco frecuente que el TCMA se use como primera instancia, dados los llamativos resultados obtenidos con imatinib. En todo caso, no debe olvidarse que el TCMA obtiene una supervivencia a 5 años del 85% y que se trata de pacientes potencialmente curados de LMC, en tanto que las recaídas con imatinib resultan más frecuentes, acaso porque la respuesta molecular es más efímera que definitiva en un contingente de enfermos. Se contempla este recurso en sujetos con puntuación Sokal alta o marcadores biológicos adversos indicativos de enfermedad de alto riesgo. Es obvio que la decisión del paciente cuenta.

En cambio, el TCMA debe plantearse ante el fracaso imatinib (u otros anti-TQ). No debe demorarse demasiado, ante la perspectiva de que el paciente sufra una aceleración de la LMC, con peores resultados entonces para cualquier tipo de terapia que se intente<sup>90</sup>.

III. Un a modo de apéndice del apartado anterior es el *autotrasplante de células hematopoyéticas*. Merece una breve referencia, porque su práctica se ha reducido a límites casi simbólicos en los últimos años, a raíz de la introducción de los anti-TQ. Según los datos del EBMT, de los más de 250 auto-TCM en los años 90, se ha pasado a menos de 20 en 2004<sup>91</sup>.

Este tipo de trasplante nunca tuvo pretensiones curativas, sino de mejora del plazo de cronicidad de la LMC. Por eso, se aplicó inicialmente en las fases de transformación del proceso, para conseguir una segunda FC: fue Buckner (1978) quien utilizó médula ósea conservada durante la FC para aplicarla en fase aguda, con la finalidad de rescatar la hematopoyesis normal tras un acondicionamiento con irradiación corporal total mieloablativa<sup>92</sup>. Después de este y otros ensayos, se llegó a la conclusión de que el objetivo de restaurar una segunda fase crónica se conseguía pocas veces.

En su lugar, el auto-TCM se ciñó a la FC propiamente dicha, pretendiendo mejorar los resultados de la farmacoterapia, especialmente los efectos de IFN- $\alpha$ , la medicación más valiosa en esos años. Al conservar médula ósea (o mejor, células hematopoyéticas de la sangre periférica, que pueden ser estimuladas por factores de crecimiento, tipo GM-CSF), se pretende volver atrás el reloj de la enfermedad. El acondicionamiento re-

tira masa tumoral y el auto-TSM a su vez provee células menos taradas con cambios citogenéticos y moleculares, en especial si –como recomienda Carella– se lleva a cabo una purga «mini-ICE» (idarrubicina-citarabina-etoposida) in vivo, seguida de aplicación de factor de crecimiento de colonias de granulocitos (G-CSF)<sup>93</sup>. Según la revisión publicada por el EBMT, los sujetos con LMC que soportan auto-TCM por primera vez, tienen una supervivencia global a 5 años del 65% desde el momento del trasplante, de cuales más del 50% mantienen estable la FC<sup>94</sup>.

Aquí, como en otros terrenos, el advenimiento de imatinib ha trastocado los cánones. Nos preguntamos por tanto: en el presente, *¿tiene alguna indicación el auto-TCM?* Al menos en teoría hay varias razones para su empleo:

- Eliminar un clon de células Ph (+) que contiene mutaciones en el terreno de *BCR-ABL* que procuran resistencia a imatinib
- Reducir el nivel de enfermedad residual tras la respuesta citogenética (+) al fármaco, proporcionando células madre Ph (-) conservadas
- Aminorar el volumen tumoral (*tumor debulk*) antes de aplicar imatinib.

A título de ejemplo, resumimos la comunicación del *UK CML Working Party* sobre 58 pacientes en remisión citogenética. en los que se usó G-CSF durante el tratamiento con imatinib; se realizaron por promedio dos aféresis y se colectó una dosis media de  $2.1 \times 10^6$  células. El 84% de las 31 colecciones examinadas eran (-) para Ph, tanto por estudio citogenético como por FISH. No hubo toxicidad con el régimen realizado. Por lo tanto, la mayoría de los sujetos que responden a imatinib pueden almacenar células madre Ph(-) en reserva para el futuro<sup>95</sup>.

IV. El último apartado del tratamiento de la LMC se refiere obligadamente a *medicaciones emergentes*. En el presente, su razón de ser se fundamenta en la existencia de problemas no resueltos por los fármacos inhibidores de las TQ. Pese a su éxito, imatinib no es un desiderátum: hay resistencias y enfermedad residual. Las mutaciones en el dominio de *BCR-ABL* TQ, amplificaciones de la enzima o sobreexpresiones de quinasas relacionadas a Src, son otros tantos mecanismos de resistencia. Y la prueba de la existencia de un subgrupo de células quiescentes pese a los tests clínicos y citogenéticos, es la reaparición del proceso cuando se suspende su empleo.

a. En este amplio grupo, destacan los *inhibidores de la farnesil transferasa*. Se trata de fármacos así denominados porque interfieren esta enzima ubicada en la vía del famoso gen *RAS*. Hemos visto que Ras está corriente abajo de Bcr, y cuando se activa estimula vías que conducen a proliferación celular. Pero Ras se sintetiza en el citoplasma como proteína inactiva, que debe unirse a la membrana celular a través de un proceso de prenilación: un grupo 15-C isoprenil (farnesil) ha de ligarse a la cisteína carboxiterminal de Ras, lo que requiere de ciertas enzimas, en especial farnesiltransferasa. Así consigue su activación<sup>96</sup>.

En este campo contamos con dos preparados en vías de ensayo clínico: se trata de tipifarnib y lonafarnib, que han sido empleados tanto en monoterapia como asociados de imatinib.

En el primer sentido, recogemos la comunicación de Cortés et al., acerca de 22 pacientes tratados con tipifarnib<sup>97</sup>, en dosis de 600 mg 2 vd; con enfermedad progresiva, pese a IFN $\alpha$  o imatinib, se consiguieron 6 respuestas hematológicas, de las que 5 fueron completas. Con lonafarnib también se han alcanzado algunos resultados estimables.

Mejor han ido las cosas cuando se han aplicado al tiempo que imatinib, ya que se ha demostrado sinergia tanto en casos imatinib sensibles como resistentes. El mismo grupo de Cortés y cols.<sup>98</sup>, informó de un ensayo fase I en que imatinib se combinó con tipifarnib en pacientes con LMC en FC que no habían respondido a imatinib solo. El 64% consiguieron una repuesta hematológica completa, y un 35% respuesta citogenética variable (completa, parcial o menor). Con lonafarnib, entre 13 pacientes en fase avanzada respondieron 4, en uno de los casos con beneficio citogenético parcial.

b. Los *agentes hipometilantes* tienen cabida en el arsenal terapéutico frente a la LMC. La metilación del ADN es un fenómeno epigenético, es decir, que tiene lugar una vez concluida la síntesis del ácido nucleico; consiste en la ganancia de un grupo metilo a nivel 5' de su anillo pirimidínico, en áreas en las que citosina se encuentra contigua a guanósina (CpG). Se forman así «islotos CpG»; cuando tales islotos aparecen en zonas reguladoras de un gen, pueden silenciarlo, y si ese gen tiene la categoría de supresor tumoral, el crecimiento de la neoplasia se aviva<sup>99</sup>.

La metilación de ciertos genes ha sido asociada a la LMC (promotores Pa y P15). La hipermetilación de P15 aparece en LMC en fase de progresión, y resulta justa su frenación. En este sentido, se nos ofre-

cen actualmente dos fármacos: 5-azacitidina (5-AZA) y 5-aza-2'-desoxicitidina (dacitabina).

La decitabina parece netamente más eficaz como agente hipometilante. Por eso, aludimos al ensayo del grupo de Kantarjian con dosis bajas de este fármaco (15 mg x m.<sup>2</sup> y día, 5 días por semana, tandas de 2 semanas), que incluyó 35 pacientes con LMC, 12 de ellos en FC y 17 en FA, en los que imatinib fracasó, por resistencia o intolerancia. Se registraron respuestas hematológicas completas en 12 pacientes (34%) y parciales en otros 7 (20%). Hubo respuesta citogenética en 16 casos (46%), mayor en 6 y menor en los restantes. Se produjo neutropenia y fiebre en el 23% de las tandas de decitabina. La conclusión es que este fármaco ha demostrado su utilidad en estos casos concretos de LMC<sup>100</sup>.

c. Los *inhibidores de la desacetilación de la histona* también merecen cita en este apretado resumen. La acetilación de histona es otro fenómeno epigenético implicado en la regulación de la transcripción. Histonas desacetiladas se asocian con regiones de hipermetilación del ADN, y todo ello puede acarrear el antes mencionado silenciado de genes supresores tumorales.

Tal es el fundamento para el uso de inhibidores de acetilación de la histona, del tipo suberoilánilida ácido hidroxámico (SAHA)<sup>101</sup>, capaz de regular a la baja los niveles de la proteína Bcr-Abl y por ende inducir apoptosis, en líneas celulares que se han mostrado resistentes a imatinib. Algo similar ocurre con otro inhibidor, LAQ 824 o cinnamil ácido hidroxámico.

d. La *homoharringtonina* (HHT) es un alcaloide cefalotaxus procedente de un árbol de hoja perenne chino. No es de conocimiento reciente, ya que en 1977 Fresno et al.<sup>102</sup> conocieron sus propiedades. Su potencialidad frente a LMC se basa en una inhibición de la síntesis proteica, diferenciación celular e inducción a la apoptosis vía de la caspasa-3. Se empleó inicialmente como recurso al fracaso de IFN- $\alpha$  con utilidad, mejorando la respuesta si al inmunomodulador se añaden HHT y ara-C. En la actualidad, los ensayos se centran sobre el beneficio de su uso junto a imatinib para realzar su respuesta: en pacientes con LMC tratados con imatinib durante al menos 2 años y en un *plateau* de respuesta, la adición de HHT a dosis de 1.25 mg/m<sup>2</sup>/2vd durante 1-3 días cada 28, logró mengua de transcriptos Bcr-Abl y negativación de Ph<sup>103</sup>.

Puede concluirse que representa una opción interesante en pacientes con fracaso de imatinib o que portan mutaciones no sensibles al anti-TQ.

e. La *inmunoterapia* mantiene sus posibilidades en el manejo de la LMC. El ya notable éxito de  $\text{INF-}\alpha$ , capaz de inducir una respuesta citogenética en el 10-35% de los casos, así como el beneficio de la reacción de injerto-frente-a-leucemia en el curso del alotrasplante, lo prueban. Aquí aludiremos esquemáticamente a los méritos de *varios tipos de vacunas*.

- Una vacuna puede ser preparada utilizando proteína quimérica p210 del cromosoma de fusión *BCR-ABL*, ya que contiene una secuencia única y especial de aminoácidos dotada de antigenicidad bastante como para despertar reacción inmune. Su testificación *in vitro* muestra aparición de células T CD4+ específicas que reconocen la secuencia, y en ciertos casos se desarrolla citotoxicidad. De las diversas experiencias en humanos con este tipo de vacunas, quizá merezca la pena una referencia al ensayo de Bochia et al., sobre la respuesta de 16 pacientes tratados con imatinib y con enfermedad residual estable<sup>104</sup>. Tras 6 dosis con una vacuna peptídica derivada de la secuencia p210-b3a2, 5 de 9 pacientes con sus metafases persistentemente Ph (+) obtuvieron respuesta citogenética completa, y 3 no mostraban transcriptos b3a2 detectables por PCR-RT.
- Otras vacunas están basadas en proteínas del choque térmico (*heat shock protein* = HSP). Estas ancestrales proteínas (conservadas desde las bacterias al humano) tiene actividad como chaperona, es decir, se ensamblan con moléculas diversas protegiendo su estructura terciaria. Esta fidelidad de las HSP las hace aptas para servir de vehículo de antígenos derivados de leucocitos obtenidos por aféresis y estimular la reactividad inmune tipo CD8 (+), es decir, citotóxica. Hay ya algunas evidencias de su ventajosa asociación a los tratamientos de primera línea de la LMC<sup>105</sup>.
- Un tercer tipo de vacuna concierne a la proteinasa 3, una serin proteasa que se almacena en los gránulos azurófilos, de máxima presencia en las células blancas en fase de promielocitos. La vacuna en cuestión contiene PR1, un péptido de 9 aminoácidos derivado de dicha proteinasa, que está sobreexpresado en las células de la LMC con constancia. Como en casos anteriores, PR1 provoca una movilización de linfocitos citotóxicos en casi todos los casos de LMC en remisión inducida por  $\text{INF-}\alpha$ . Mientras que imatinib parece regular a la baja la proteinasa 3,  $\text{INF-}\alpha$  ejerce un efecto opuesto; resulta, pues, lógico que las experiencias

en curso se orienten hacia una combinación de vacuna PR1 e IFN- $\alpha$ <sup>106</sup>.

e. Concluimos este relato con la simple mención, sin comentarios, de otras orientaciones terapéuticas en vías de ensayo<sup>107</sup>:

\* *Agentes que actúan por debajo de Bcr-Abl, en las vías de señal.*

- Vía fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K)/Akt.
- Vía mTOR (*target of rapamycin*).
- Vía de la Raf-quinasa (en relación a Ras).
- Vía MEK-MAPK (proteína activada por mitógeno).

\* *Otras dianas potenciales en la LMC.*

- TRAIL (ligando inductor de apoptosis relacionado a TNF).
- Inhibición de quinasas dependientes de ciclinas.
- Interferencia del ARN (siRNA).
- Inhibidores de aurora quinasa.
- Inhibición proteasómica.

\* *Estrategias ajenas a la inhibición de Bcr-Abl.*

- Atrapamiento nuclear de Bcr-Abl.
- Inhibidores de Bcr-Abl no competitivos por ATP.

\* *Otros recursos.*

- Anti-cuerpos anti-VEGF, trióxido de arsénico, tiazenos, zoledronato, ácido micofenólico, heme oxigenasa-1.

Como puede verse, la investigación en este campo no cesa.



## SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICO PRIMARIO O IDIOPÁTICO

Los progresos realizados en el conocimiento de este síndrome, en el que se encuentra entroncada la leucemia eosinofílica crónica, obligan a su consideración en esta revisión de los DMP. Sobre este tópico, publicamos años atrás un trabajo, al que referimos al lector (vid. *Atalaya Médica I*)<sup>1</sup>.

### Criterios conceptuales

La acepción «*síndrome hipereosinofílico idiopático*» (SHI) fue delimitada por Chusid<sup>2</sup> en *Medicine* (1975) con los siguientes condicionamientos:

- Eosinofilia en sangre periférica superior a 1500/ $\mu$ l durante 6 o más meses consecutivos.
- Ausencia de causa subyacente discernible tras evaluación diagnóstica.
- Daño orgánico o disfunción resultante de la liberación local del contenido de los eosinófilos.

Es necesario por tanto, antes de considerarlo como tal, descartar las muy diversas *causas de eosinofilia secundaria o reactiva* (Gotlib<sup>3</sup>, 2004):

\* *Enfermedades alérgicas*

Asma, rinitis, reacciones a medicamentos, aspergilosis broncopulmonar alérgica, gastroenteritis alérgica.

\* *Infecciones.*

Parasitarias: *estrongiloides*, *toxocara canis*, *trichinella spiralis*, larva migrans visceral, filarias, esquistosomas, *anquilostoma duodenal*, *fasciola hepática*, *t. equinococcus*...

Bacterianas / micobacterianas.

Fúngicas (coccidioides, *criptococcus*).

Rickettsianas.

\* *Conectivopatías*.

Síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener, artritis reumatoide, poliarteritis nodosa, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, fascitis eosinofílica.

\* *Enfermedades pulmonares*

Bronquiectasias, fibrosis quística, síndrome Loeffler, granuloma eosinófilo pulmonar.

\* *Cardiopatías*

Fibrosis endocárdica tropical, fibrosis endomiocárdica y miocarditis eosinófilas.

\* *Enfermedades cutáneas*

Dermatitis atópica, urticaria, eccema, penfigoide bulloso, dermatitis herpetiforme, síndrome de Gleich (angioedema episódico con eosinofilia).

\* *Enfermedades gastrointestinales*

Gastroenteritis eosinofílica, enfermedad celíaca.

\* *Afecciones del sistema inmune*

Síndrome de Wiskott-Aldrich, infecciones con hiper-IgE, síndrome hiper-IgM, déficit de IgA.

\* *Endocrinopatías*

Enfermedad de Addison.

\* *Otras*

Terapia con IL-2, ingestión de L-triptófano, síndrome del aceite tóxico, rechazo del injerto renal.

Aún descartados todos estos procesos de carácter sistémico, es obligado marginar las *enfermedades hematológicas malignas* con eosinofilia asociada<sup>4</sup>:

\* *Linfomas*

Enfermedad de Hodgkin

Linfoma no-Hodgkin

Linfoma de células T/micosis fungoide/síndrome de Sézary.

\* *Linfadenopatía angioinmunoblástica*

\* *Hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia*

\* *Tumores vasculares*

\* *Síndrome mielodisplástico*

\* *Desórdenes mieloproliferativos*

Leucemia mieloide crónica

Policitemia vera

Trombocitemia esencial

Mastocitosis sistémica

- \* *Leucemias agudas*
  - Leucemia mieloide aguda
  - Leucemia linfoide aguda
- \* *Tumores sólidos:* pulmón, mama, renal, gastrointestinal, metastásico
- \* *Histiocitosis con células de Langerhans.*

Deslindado de esta guisa, el SHI tiene la *categoría de leucemia de células eosinófilas (LCE)* unas veces y otras no; para considerarlo LCE, ha de cumplir uno de estas dos exigencias (Bain et al.<sup>5</sup>, criterios de la OMS, 2001):

- Presencia de un número de blastos superior al 2% en sangre periférica o entre 5 y 19% en médula ósea
- Demostración de clonalidad en la línea mieloide (las anomalías genéticas de los eosinófilos son identificadas por el cariotipado convencional o el FISH).

Ahora bien: dentro de la LCE, hay un grupo de pacientes que exhiben una anomalía genética típica (gen de fusión *FIP1L1-PDGFR*), expresan una clínica mieloproliferativa y ceden bien a imatinib (*LCE FIP1L1-PDGFR*), y otro grupo sin ese gen de fusión, en los que imatinib puede no ser útil, y que se incluyen como *LCE no clasificada*<sup>6</sup>.

Item más: con independencia de que cumpla o no los criterios de la OMS citados, el SHI puede mostrar diversas *variantes clínicopatológicas*:

- Variante *mieloproliferativa*, que exhibe una clínica similar a la de la LMC, con hígato-esplenomegalia, anemia, trombocitopenia, displasia medular o fibrosis, niveles elevados de cobalamina y muy frecuentemente de tripsina. No responde a esteroidoterapia y sí a imatinib, pese a su carácter agresivo; ello se basa en la presencia del gen de fusión antes citado. Proceso de absoluto dominio masculino (9:1)<sup>7</sup>.
- Variante *linfoproliferativa*, dominada por una expansión clonal de linfocitos T; fue comunicada inicialmente por Cogan et al.<sup>8</sup> (1994), probablemente se origina por estímulo citoquínico (en especial, de IL-5), exhibe una población de células T inmaduras con doble negatividad antigénica (CD3 + CD4 - CD8- o CD3 - CD4 + CD8 -) y su expresión clínica incluye patología pulmonar, digestiva y sobre todo cutánea (nunca fibrosis endomiocárdica). Progresa a veces a linfoma<sup>9</sup>.
- Otras variantes aluden al *síndrome de Gleich*<sup>10</sup> (episodios de eosinofilia que se repiten cíclicamente y angioedema, con niveles altos de IL-5), la *eosinofilia familiar* (autosómica dominante con 5q31-33) y las eosinofilias órgano-específicas.

## Patofisiología

El punto actual más relevante de la LEC ha sido la constatación en muchos sujetos de un nuevo gen de fusión. Este gen no se produce, como en el caso de *BCR-ABL*, por una traslocación, sino por la delección de un segmento dentro del brazo largo del cromosoma 4 (4q12), un segmento de aproximadamente 800 kb, lo que permite la puesta en contacto de *FIP1L1* y *PDGFRA*. *FIP1L1* es una proteína de 520 aminoácidos implicada en la poliadenilación, en tanto que *PDGFRA* es un miembro de la familia de receptores de membrana para citoquinas. La conjunción *FIP1L1-PDGFRA*, tiene actividad tirosín quinasa manifiesta, aunque no se conoce el mecanismo íntimo de su permanente activación (quizá sea por interrupción de un dominio regulador negativo)<sup>6</sup>.

Sea como fuere, el final es que *FIP1L1-PDGFRA* activa moléculas efectoras tipo *STAT5*, en forma similar a *BCR-ABL* en la LMC. Todo lo cual viene a justificar la eficacia de imatinib. Pero existen casos refractarios, que progresan a leucemia aguda: son células que adquieren una sustitución T674I en el dominio catalítico de *PDGFRA* (en paralelo a lo que sucede en la PV con la sustitución T315I)<sup>11</sup>.

El segundo aspecto de la fisiopatología concierne al papel del eosinófilo en la génesis de las lesiones viscerales. En tal sentido, conviene destacar la riqueza de sus gránulos en *proteína básica mayor* (PBM)<sup>12</sup>, que alcanza concentraciones en plasma capaces de inducir daño epitelial (estudios *in vitro* en epitelio bronquial).

Igualmente es digna de cita la *proteína catiónica del eosinófilo* (PCE), que está dotada de marcados efectos procoagulantes, y así cabe responsabilizarla de fenómenos tromboembólicos. La PCE es además citotóxica sobre la membrana del propio eosinófilo, aumentando su permeabilidad<sup>13</sup>. La *neurotoxina derivada del eosinófilo* (NDE) procura el fenómeno de Gordon: inyectada intracerebralmente en animales de experiencia, lesiona neuronas y axones mielinizados<sup>14</sup>. Por último, el eosinófilo aún posee otros mecanismos de injuria: liberación de MOR (moléculas de oxígeno reactivas), síntesis de citoquinas proinflamatorias y derivados del ácido araquidónico (prostaglandinas y leucotrienos)<sup>15</sup>. Todo ello explica la riqueza de los síntomas orgánicos que pueden adornar el SHI.

## Aspectos clínicos

I. *Datos hematológicos*. Por lo que atañe al SHEI en general –clasificable o no como LCE– la eosinofilia, siempre superior a 1500/ $\mu$ l, suele oscilar entre  $10^4$  y  $10^5$  elementos; en adición, se registra neutrofilia, ba-

sofilia, inmadurez y/o displasia de progenitores mieloides y mastocitarios. Hay anemia en más de la mitad de los casos (53%) y trombocitopenia en casi un tercio (31%)<sup>16</sup>.

En médula ósea, la eosinofilia oscila entre el 7 y 57%. Se observan además nidos de células mastocitarias, que han inducido a algunos autores a encajar el proceso dentro de la mastocitosis sistémica. El > de triptasa es su corolario.

**II. Afectación de órganos.** Para mayor concreción, recogemos una síntesis semiológica confeccionada, en orden de frecuencia, por Weller et al.<sup>17</sup> (1995):

\* *Cardiovascular*

Cardiomiopatía, pericarditis constrictiva, endomiocarditis, trombosis mural, fibrosis endomiocárdica, disfunción valvular.

\* *Dermatológica*

Angioedema, urticaria, pápulas, nódulos, placas, eritroedema, úlceras mucosas, lesiones vesículo-bullosas, microtrombos, vasculitis.

\* *Neurológica*

Tromboembolismo, neuropatía periférica, encefalopatía, convulsiones, demencia, meningitis eosinófila, enfermedad cerebelosa.

\* *Pulmonar*

Infiltrados pulmonares, derrames, fibrosis, émbolos, nódulos, síndrome de distrés respiratorio agudo.

\* *Esplénica*

Hiperesplenismo, infarto esplénico.

\* *Hígado/vesícula*

Hepatomegalia, lesiones hepáticas focales/difusas en estudios de imagen, hepatitis crónica activa, necrosis hepática, síndrome de Budd-Chiari, colangitis esclerosante, colecistitis y colestasis.

\* *Ocular*

Microtrombos, infartos coroideos, arteritis retiniana, episcleritis, queratoconjuntivitis seca, síndrome pupilotónico de Adie.

\* *Gastrointestinal*

Ascitis, diarrea, gastritis, colitis, pancreatitis.

\* *Musculoesquelética*

Artritis, derrames, bursitis, sinovitis, síndrome de Raynaud, necrosis digital, miopatía/ polimiositis.

## **Tratamiento**

Revisaremos primero los recursos clásicos (porque siguen siendo vigentes aún), para recaer luego sobre medicaciones de diana molecular.

I. *Corticoterapia*. Permite una rápida lisis eosinofílica, y mantiene su utilidad como terapia de choque inicial y en especial en pacientes con miocarditis activa, incluso aunque sean sensibles a imatinib. Por supuesto que su papel aumenta si hay resistencia a este fármaco<sup>18</sup>. A veces se hace preciso mantener corticoterapia prolongada en las menores dosis posibles, añadiendo otros recursos de ahorro.

II. *Terapia citotóxica*. Entre esos recursos se encuentran estos fármacos, y a la cabeza de ellos la hidoxiurea, una alternativa en casos imatinib-resistentes, si bien no consigue rápida eosinofílica. En segunda línea se sitúan vincristina, los pulsos de clorambucil, ciclofosfamida y etoposida<sup>19</sup>.

III. *Interferón alfa*. Su papel es parejo al que juega en la LMC, con utilidad en sujetos que no responden a corticoides o hidoxiurea, y con mejoría en diversas lesiones viscerales anejas al SHI, incluyendo miocardiopatía, tromboembolismo, hepatomegalia, úlceras mucosas y lesiones cutáneas (Ceretelli<sup>20</sup>, Yamada<sup>21</sup>, etc.).

Además de interferir la proliferación eosinofílica, suprime mediadores tales como proteína catiónica, neurotoxina e IL-5.

IV. *Agentes anticoagulantes y antiplaquetarios*. Los anticoagulantes están indicados cuando existen fenómenos tromboembólicos; se usan acenocumarina y heparina, según la situación clínica, que puede aconsejar el simple uso de acetil-salicílico o clopidogrel<sup>22</sup>.

V. *Cirugía cardíaca*. Indicada cuando hay lesiones que pueden abordarse con este proceder: disfunciones valvulares, trombosis endomiocárdicas o fibrosis.

VI. *Trasplante de células madre*. Ha sido utilizado en sus dos variantes: en la forma convencional y no mieloablativa, obteniendo plazos libres de enfermedad que han oscilado entre 8 meses y 5 años (Basara<sup>23</sup>, Vázquez<sup>24</sup>, etc.). Se plantea sin duda en casos refractarios a cualquier tratamiento medicamentoso.

VII. *Terapias moleculares*. Una vez más, es el campo de imatinib, que suele obtener éxito en los pacientes con el gen *FIP1L1-PDGFR*, en dosis bajas de 100 mg, que contrastan con las más elevadas de 400-600 mg para la LMC. La tasa de respuestas entonces se acerca al 100%, y el

beneficio clínico puede calificarse de dramático, ya que en una semana se reduce el conteo de eosinófilos hasta nivel de normalidad o casi y los síntomas de órganos diana retroceden en plazo de un mes, con escasas repercusiones colaterales<sup>25</sup>.

Hay que señalar que algunos pacientes que han obtenido ese desiderátum clínico aún siguen siendo portadores de la anomalía genética según indica la PCR; en esta tesitura, se recomienda elevar la dosis de imatinib hasta 400 mg al día<sup>25</sup>.

Un hecho a resaltar es el de pacientes sin el gen de fusión que responden a este fármaco, sugiriendo otros mecanismos subyacentes aún no descifrados<sup>26</sup>.

VIII. *Anticuerpos monoclonales.* La utilización de estos anticuerpos contra epitopos de la IL-5 es válida particularmente en la variante linfoproliferativa, donde el rol de esta citoquina es muy relevante. Dos han iniciado esta terapia: SCH55700 y mepolizumab<sup>27</sup>.





## LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA

La leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) se encuentra en la actualidad incluida dentro de los desórdenes mieloproliferativos/mielodisplásicos. Cuando el grupo franco-americano-británico ordenó las mielodisplasias, encontró dificultades para encajar esta afección, y así lo hicieron notar Germing et al.<sup>1</sup> en *Leuk. Res.* (1998): «*Problemas en la clasificación de LMMC - tipo displásico versus proliferativo*». La cuestión se resolvió con la creación, por patólogos y clínicos de OMS, de ese subgrupo mixto<sup>2</sup>. Por nuestra parte, estimamos que esta enfermedad merece atención, aunque no sea más que por sus afinidades con la LMC, tanto en su clínica como en su tratamiento, si bien con evidentes matices.

### Criterios conceptuales

Los rasgos patológicos que caracterizan a la LMMC son<sup>3</sup>:

- \* Una monocitosis persistente en sangre periférica, superior a  $1 \times 10^9/L$ .
- \* Ausencia de cromosoma Philadelphia y de gen de fusión *BCR-ABL*.
- \* Menos de un 20% de blastos en sangre o médula.
- \* Displasia que afecta a una o varias líneas mieloides; en su ausencia o si es mínima ...
  - Citogenética anormal adquirida en el extraído medular; o ...
  - Al menos 3 meses de monocitosis persistente en sangre periférica.

La edad media en el momento del diagnóstico se sitúa en los 65-75 años; es, pues, una afección de la tercera edad. Predomina en el sexo masculino (1.5-3:1). Como los restantes DMP, desconocemos su etiología, salvo posible influencia de radiaciones ionizantes, agentes citotóxicos y carcinógenos ambientales<sup>4</sup>.

## Rasgos clínicos

El dato más conspicuo es la monocitosis persistente, que puede exceder los  $80 \times 10^9/L$ , típicamente más del 10% en la fórmula leucocitaria. Se trata de células maduras, que pueden exhibir granulación anómala, lobulación nuclear y cromatina finamente dispersada<sup>3</sup>. En el 50% de los casos existe neutrofilia, con precursores (promielocitos y mielocitos) que también representan un 10% o más de la fórmula. Es común una anemia normocítica moderada, así como también trombocitopenia de grado discreto<sup>5</sup>.

He aquí los hallazgos medulares<sup>6</sup>:

- \* Hiper celularidad en un 75% de los casos
- \* Recuento de blastos inferior al 20%
- \* Proliferación granulocítica, con disgranulopoyesis
- \* Proliferación monocitaria
- \* Diseritropoyesis (cambios megaloblásticos, contornos nucleares anormales, sideroblastos en anillo, etc.)
- \* Micro- y/o macromegacariocitosis, con núcleos anormalmente lobulados (80%)
- \* Fibrosis medular (30%).

La exploración clínica suele evidenciar un crecimiento hepatoplénico. Entre las expresiones de autoinmunidad, se incluyen pioderma gangrenoso, vasculitis y trombocitopenia idiopática<sup>7</sup>.

Cuando se asocia eosinofilia, su degranulación puede condicionar severo daño orgánico al estilo del SHI considerado previamente. En tales casos, el conteo de eosinófilos supera con constancia los  $1.5 \times 10^9/L^4$ .

En el 40 a 60% de los casos se detectan anomalías citogenéticas, pero ninguna de ellas es específica de LMMC. Sobresalen las mutaciones en punto de genes *ras*, que se observan hasta en el 40% de los pacientes<sup>8</sup>. Así pues, nuestro conocimiento de la patofisiología es aquí inferior al de otros DMP.

La supervivencia media en LMMC es relativamente corta: 12 a 24 meses. Son factores de mal pronóstico<sup>9</sup>:

- \* Bajo nivel de hemoglobina
- \* Trombocitopenia, elevado nivel leucocitario global, monocítico o de linfocitos
- \* Presencia de células mieloides inmaduras circulantes
- \* Alto porcentaje de blastos en el extraído medular
- \* Bajo porcentaje de precursores eritroides en médula
- \* Anomalías citogenéticas
- \* Niveles elevados en suero de LDH y  $\beta_2$ -microglobulina.

## Tratamiento

Se han utilizado diversos recursos medicamentosos, lo que traduce su poco convincente eficacia.

He aquí una breve referencia:

\* *Topotecán* es un inhibidor de la topoisomerasa I; en dosis de 2 mg x m<sup>2</sup> y día (infusiones continuas 5 días) permitió a Beran et al.<sup>10</sup> obtener remisión en un 28% de pacientes, a costa de efectos secundarios significativos y duración media de la remisión de sólo 8 meses. La asociación de citarabina es ventajosa: eleva el procentaje de remisiones a 44 y su duración a un año.

\* *Hidroxiurea* parece obtener unos mejores resultados. En comparación con etoposida, dosis de hasta 4 g/d lograron supervivencias de 20 meses, frente a los sólo 9 de 600 mg de etoposida (Wattel et al.<sup>11</sup>).

\* En la terapia de LMC, aludíamos a fármacos que interfieren la metilación (inhibición de la ADN-metiltransferasa). Uno de ellos, el nucleósido *5-azacitidina*, ha sido aplicado en LMMC a dosis de 75 mg x m<sup>2</sup> y día, 7 días de cada 28<sup>12</sup>.

\* Una comunicación de Magnusson et al. sugirió el beneficio de *imatinib* en un subgrupo de pacientes que mostraba oncogenes de fusión *PDGFβR*<sup>13</sup>.

\* En última instancia, sólo el *trasplante de células madre* puede modificar la historia de este ominoso proceso. En tal sentido, merece referencia la serie de 118 pacientes con síndromes mielodisplásticos y leucemia mieloide aguda secundaria, publicada por Arnold et al.<sup>14</sup> (1998). Su promedio de edad era 24 años; se aplicó un alotrasplante de donante no relativo compatible, y la probabilidad actuarial de supervivencia a 2 años en los 12 pacientes afectados de LMMC fue del 10%. Otro ensayo más reciente ofrece perspectivas algo mejores: 50 pacientes con LMMC, promedio de edad 44 años, recibieron alotrasplante de donante relacionado (43) o no relacionado (7), y la supervivencia a 5 años se estimó en un 21%. Hubo más recaídas en sujetos que recibieron injertos depleccionados en células T, lo que nos señala un efecto útil de injerto-frente-a-leucemia (Kröger et al.<sup>15</sup>, 2002).

Ambos ensayos fueron auspiciados por el grupo EBMT.



## LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA ATÍPICA

Por sus características citológicas, que implican rasgos proliferativos junto a otros de tipo displásico, se incluye también entre los síndromes mieloproliferativos /mielodisplásicos<sup>1</sup>.

### Criterios conceptuales

La LMCa muestra estos rasgos definitorios (Verdiman et al.<sup>2</sup>):

- \* Leucocitosis en sangre periférica, con aumento de neutrófilos maduros e inmaduros.
- \* Disgranulopoyesis prominente.
- \* Ausencia de cromosoma Ph y gen de fusión *BCR-ABL*.
- \* Más de un 10% de precursores neutrofilicos (promielocitos, mielocitos y metamielocitos).
- \* Escasa basofilia (menos del 10%).
- \* Menos de un 10% de monocitos en la fórmula leucocitaria.
- \* Médula hipercelular, con proliferación y displasia granulocitaria.
- \* Menos del 20% de blastos en médula o sangre periférica.
- \* Trombocitopenia.

### Rasgos clínicos

La anemia, trombocitopenia y crecimiento esplénico dominan el cuadro de la LMCa. No conocemos con exactitud su incidencia, aunque se trata de sin duda de una forma rara de leucosis, que incide en sujetos de edad avanzada (60 a 80 años)<sup>3</sup>.

En el comentario de los datos hematológicos reseñados precedentemente, conviene resaltar que los elementos mielodisplásicos que la adornan pueden ser encontrados asimismo en la LMC típica, con el dis-

tingo de que está ausente el gen de fusión *BCR-ABL*. La leucocitemia oscila entre  $35 \times 10^9/L$  y  $96 \times 10^9/L$ ; algunos pacientes desbordan esos límites llegando a más de  $300 \times 10^9/L$ . La anemia cursa con rasgos de dis-eritropoyesis. En los neutrófilos se observan anomalías del tipo Pelger-Huët adquirido (pseudo-Pelger)<sup>4</sup>.

Las anomalías citogenéticas detectadas en la LMCa son muy frecuentes, ya que afectan a un 80% de pacientes. La supervivencia que permite es mediocre, no más de 20 meses, registrándose una evolución a leucemia aguda en el 25-40% de los casos. En el resto, anemia intensa, infecciones, complicaciones hemorrágicas y hepatosplenomegalia contribuyen al deceso<sup>5</sup>.

### **Tratamiento**

Su rareza hace que la experiencia terapéutica sea realmente escasa. El uso de hidroxiurea ha conducido a remisiones tan breves como de 2 a 4 meses, y el recurso a interferón alfa no mejora ese resultado<sup>5</sup>.

## MASTOCITOSIS SISTÉMICA

Es un proceso mieloproliferativo que ofrece manifestaciones llamativas por la índole de las células en crecimiento incontrolado.

Recuérdese que el mastocito o célula cebada fue descrito inicialmente por Paul Ehrlich en 1878. De morfología variada, la característica definitoria radica en la metacromasia de sus granulaciones intracitoplásmicas, que cambian de color cuando se añade la tinción: con el azul de toluidina se tiñen de rojo púrpura<sup>1</sup>.

Se acepta su origen hematopoyético a partir de una célula multipotencial dotada del antígeno de superficie CD34. Los precursores mastocitarios migran desde la médula ósea a diversos órganos y tejidos: subcutáneo, mucosa digestiva, pulmón, ganglios linfáticos, etc. En ellos, el mastocito se diferencia adquiriendo los rasgos morfológicos, inmunofenotípicos y funcionales propios del tejido en el que anida, conservando su capacidad proliferativa. Son por ello considerados basófilos tisulares<sup>2</sup>.

El contenido de sus gránulos es particular, y explica los efectos fisiológicos y patológicos que ocasiona<sup>3</sup>:

- Histamina (contracción del músculo liso extravascular, vasodilatación y edema hístico, etc).
- Heparina (anticoagulación, activación fibroblástica, migración endotelial).
- Triptasa (miocontráctil, anticoagulante, promueve C3 y bradiquinina, etc).
- Quimasa (degradación de matriz extracelular, secreción mucosa).
- Carboxipeptidasas, arilsulfatasa,  $\beta$ -glucuronidasa (degradación proteica).

- Catepsina (degradación de proteínas).
- Prostaglandina D2 (contracción del músculo liso extravascular).
- Leucotrienos B, C y D (miocontractilidad, secreción mucosa).
- Factor activador plaquetario (id + quimiotaxis de neutrófilos y eosinófilos).

Según Haberman et al.<sup>4</sup>, synaptotagmina (Syt) IX es determinante esencial para la salida de proteínas de los gránulos mastocitarios.

Los mastocitos poseen un receptor clave, de alta afinidad para IgE. Así se generan anticuerpos sesiles (reaginas) capaces de unirse a antígenos (alergenos) y, una vez producido el enlace, promover la liberación de su rico contenido, lo que representa la fase inmediata (*sofort reaktion*) de la reacción alérgica tipo I, base de la fenomenología de procesos tales como asma, rinitis, urticaria, etc<sup>5</sup>.

### Criterios conceptuales

Las mastocitosis son procesos caracterizados por la proliferación anómala (por excesiva) de mastocitos, con unas consecuencias patológicas derivadas en parte de la infiltración del tejido por estas células y en parte por la liberación de su contenido biológicamente activo al que antes hemos aludido.

La clasificación de estos procesos ha sido varia; consideramos adecuada la siguiente (Galli<sup>3</sup>, OMS):

- I. Mastocitosis indolente
  - Cutánea .....Úrticaria pigmentosa  
Mastocitosis cutánea difusa  
Mastocitoma  
Telangiectasia macular eruptiva perstans (TEMP)
  - Sistémica .....Afectación de médula ósea  
Afectación del tejido óseo  
Afectación gastrointestinal  
(con invasión dérmica o no)
- II. Mastocitosis asociada a hemopatías
  - Síndromes mielodisplásticos
  - Síndromes mieloproliferativos
  - Leucemia mieloide aguda
  - Linfoma no Hodgkin
  - Neutropenia crónica  
(con o sin afectación cutánea)
- III. Mastocitosis linfadenopática con eosinofilia agresiva  
(con o sin afectación cutánea)
- IV. Leucemia de mastocitos.



Queda dicho que las mastocitosis son sistémicas si ocupan otra ubicación que no sea la piel, y que la leucemia mastocítica es el tipo IV de la clasificación precedente.

### Rasgos clínicos

La expresión clínica de las mastocitosis sistémicas deriva de su topografía.

a. Ya se ha anticipado la diversa morfología de la *mastocitosis cutánea*. La forma más frecuente es la urticaria pigmentosa, caracterizada por máculas pardas o rojizas en la piel y mucosas. Procuran prurito, dermatografismo y signo de Darier (aparición de un habón urticariforme a ser frotadas con un objeto romo), sin duda por liberación de histamina. Le siguen en frecuencia las telangiectasias cutáneas a modo de máculas rojizas de bordes mal definidos y con edema<sup>6, 7</sup>.

Un 5% de las mastocitosis cutáneas se acompañan de síntomas sistémicos.

b. Otros órganos diana afectados, aparte la piel son, en orden de frecuencia decreciente, médula ósea, huesos, ganglios, tubo digestivo, hígado y bazo.

La *invasión de médula ósea* se da en el 90% de las mastocitosis sistémicas. En el estudio citológico se aprecia entonces abundancia de mastocitos, de mayor tamaño, con sus gránulos menos numerosos y de distribución periférica. Existe en ocasiones una hiperplasia de granulocitos neutrófilos, eosinofilia y mielodisplasia. El examen hematoperiférico refleja anemia, leucocitosis y trombocitopenia ... e invasión mastocitaria leucémica, si se alcanza esta categoría<sup>8</sup>.

La *afectación ósea*, detectable por los estudios de imagen, unas veces tiene carácter focal y otras difuso. La lesión ósea más habitual es la osteosclerosis, bien que pueden descubrirse áreas de osteolisis u osteoporosis difusa. Parece que la histamina juega un papel de promoción osteoblástica y la heparina osteolítica<sup>9</sup>.

Los *síntomas gastrointestinales* están presentes en un significativo número de pacientes (según Bedeir et al.<sup>10</sup>, en un 80% de casos de MS) e incluyen dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea; se estima que en su mayor parte son un trasunto secundario a la liberación de mediadores. Una diarrea intratable<sup>11</sup> puede ser la expresión clínica de enteroco-

litis mastocitaria. Debe resaltarse la posibilidad de úlcus péptico rebelde a la terapia habitual (que por lo mismo puede inducir a sospecha).

La *hepatopatía mastocítica* no es excepcional. Hay entonces hepatomegalia y alteraciones funcionales; la biopsia revela infiltración de células cebadas, fibrosis periportal y, en ocasiones, cirrosis hepática con todas sus consecuencias clínicas. La esplenomegalia puede ir pareja al desarrollo hepático<sup>12</sup>.

c. En adición a esta semiología prevalentemente focal, el paciente con MS cabe que presente manifestaciones clínicas funcionales derivadas de la actividad de mediadores liberados desde los gránulos mastocitarios: *prurito rebelde* y *flush*. El flush es puede ser muy espectacular, con rubefacción cutánea referida a facies y mitad superior de tronco, sensación de calorada sin sudoración, palpitaciones, dificultad respiratoria, dolor torácico, cefalea, cambios tensionales (hipotensión o, al contrario, hipertensión) y hasta pérdida breve de conciencia. Su aparición es a veces espontánea, otras provocada por determinados estímulos tales como calor, estrés, ejercicio físico, menstruación y ciertos fármacos (aspirina, antiinflamatorios no esteroideos diversos y opiáceos)<sup>13</sup>.

d. Finalmente, la *leucemia mastocitaria*, inserta en este contexto, se define por aparición de un 10% o más de mastocitos en sangre periférica (forma clásica), así como un 20% o más en el extraído medular. La biopsia de médula ósea (mejor que el simple aspirado) denota en primer lugar la gran celularidad (90-100%) y en segundo término el neto predominio mastocitario, que da cuenta de un 50% o más de esa celularidad. No suelen existir lesiones cutáneas, pero sí fallo multiorgánico producto de la invasión tisular agresiva, y la supervivencia es corta<sup>14</sup>.

### Elementos para el diagnóstico

El diagnóstico de mastocitosis sistémica se basa, fundamentalmente, en la demostración de *depósitos anormales de células cebadas* en diferentes órganos; es, pues, histopatológico. En los últimos años, dos avances metodológicos se han registrado en este terreno: el *análisis inmunohistoquímico de triptasa endocelular* y la *caracterización inmunofenotípica de los mastocitos medulares por citometría de flujo*. El rasgo inmunofenotípico más característico en mastocitosis sistémica es la coexpresión de dos antígenos, CD2 y CD25, que nunca se observa en células cebadas medulares normales<sup>15</sup>. Para Sotlar y cols., la detección de

antígeno CD25 mediante anticuerpo monoclonal en secciones de médula ósea es característica del mastocito neoplástico, no aparece en otros procesos mielógenos y permite su distinción respecto a las mastocitosis reactivas<sup>16</sup>.

La investigación inmunohistoquímica de *histidín decarboxilasa* es método útil para la identificación de los mastocitos, ya que resulta positiva en todas sus etapas madurativas, debiendo considerarse marcador valioso en el diagnóstico de las mastocitosis sistémicas (Krauth et al.<sup>17</sup>). La histidín decarboxilasa es enzima clave en la producción de histamina.

Al diagnóstico colabora el pertinente examen bioquímico, referido a las *moléculas activas secretadas por los mastocitos*, en concreto histamina y triptasa. Niveles de histamina en suero superiores a 1000 ng/dL y de triptasa por encima de 200 µg/L pueden ser registrados. En especial, la dosificación de triptasa sérica es actualmente proceder de rutina.

### Patofisiología

Como se ha anticipado, las mastocitosis sistémicas representan un grupo heterogéneo de desórdenes caracterizados por la anormal proliferación y acúmulo de células cebadas en diversos tejidos, que en ocasiones adoptan una evolución indolente y en otras francamente agresiva.

Ya se ha indicado que los mastocitos humanos proceden de un progenitor CD34 (+), bajo la influencia del *stem cell factor* (SCF). Esta información ha llevado a su vez a la observación crucial de que un sustancial número de pacientes con mastocitosis exhiben *mutaciones activantes* (con ganancia de función) en c-kit, el receptor para SCF<sup>18</sup>.

En efecto: el proto-oncogén *KIT* codifica un receptor transmembrana tirosín quinasa que se expresa en los mastocitos y en otras líneas hematopoyéticas. Una marca característica de la mayoría de los casos de mastocitosis sistémica estriba en la mutación somática Asp816Val (D816V), en la que una molécula de aspartato es sustituida por valina. Tal mutación transformadora conduce a la proliferación y supervivencia prolongada<sup>19, 20</sup>.

Se han aislado otras mutaciones menos comunes, tanto somáticas (V560G, D815K, D816Y o D820G) como de línea germinal (F522C, A533D, K5991).

Parece hoy claro que la mutación c-kit por sí sola no explica todo el proceso y su marcada heterogeneidad. Se plantea el papel de otras influencias, tales como polimorfismos genéticos, capaces de modular y crear diversidad morbosa. En este sentido, los estudios citogenéticos

han encontrado diversas anormalidades, siendo más frecuentes las deleciones en los cromosomas 5, 7, 11 y 20 (Swollin et al.). Hasta en un 41% de los pacientes se observaron estas anomalías, más o menos coincidentes con las de otros desórdenes hematológicos malignos y reveladoras a la postre de la inestabilidad genética de estas células neoplásicas<sup>21</sup>.

En el límite entre la indolencia y la agresividad, algunos investigadores han situado los casos de «*smouldering mastocytosis*» (mastocitosis en rescoldo). Se trata de pacientes que, aunque tienen una extensa carga mastocitaria tisular –por ejemplo infiltración mastocítica superior al 30% en médula, esplenomegalia, nivel alto de triptasa en suero, etc.–, ofrecen un curso clínico estable de larga duración. No sabemos cuál sea el mecanismo de tolerancia en tales casos, e incluso a priori resulta difícil decir si tal será el sesgo evolutivo en un paciente dado<sup>22</sup>.

### Tratamiento

Incluye una serie de escalones de índole varia.

a. En primer lugar, procede recordar las *medidas de prevención de factores capaces de desencadenar desgranulación mastocitaria*:

- \* Precaverse de situaciones físicas o psíquicas estresantes
- \* Evitar fármacos provocadores (AINE, opiáceos)
- \* Item alimentos (quesos, vinos, mariscos, chocolate, tomate, plátanos)
- \* Realizar tests intradérmicos
- \* Ante la perspectiva de cirugía, premedicación con prednisona y antihistamínicos H1 y H2
- \* Item en estudios radiográficos con contraste
- \* Frente a picaduras de avispa, adrenalina en reserva.

b. En segundo término, la *terapia sintomática de mastocitosis*. Es la única precisada en las formas indolentes.

- \* En los casos sintomáticos leves, se recomienda tratamiento con cromoglicato sódico por vía oral; si la respuesta no resulta adecuada, debe recurrirse a los antihistamínicos:
  - H1 (hidroxicina, dexclorfeniramina, cetirizina ....)
  - H2 (cimetidina, ranitidina ....)
- \* La persistencia sintomática invita al tratamiento con aspirina, iniciado con dosis muy bajas (para eludir crisis) y ascendiendo paulatinamente la posología, que puede llegar a los 3-6 g por día. La aspirina tiene reconocida potencia anticiclooxigenasa y evita la síntesis de prostaglandinas en exceso.
- \* Una alternativa a aspirina es el ketotifeno<sup>23</sup>.
- \* La terapia con PUVA puede ser exitosa en cierto número de pacientes<sup>24</sup>.

\* Ante la crisis aguda en marcha: prednisona, antihistamínicos, adrenalina si se precisa y fluidoterapia..

c. *El manejo de las formas agresivas, recurre a:*

\* El empleo de interferón alfa-2 ha sido creciente en los últimos años, exhibiendo efectos inhibitorios sobre el factor de diferenciación de los progenitores mastocitarios (SCF), de acuerdo con las investigaciones in vitro de Scherthaner et al. Dosis: 3 millones de U, 3 veces por semana<sup>25</sup>.

\* Ketotifeno es útil en algunos pacientes con mastocitosis agresiva (Povoa et al.<sup>23</sup>).

\* Si existe urticaria pigmentosa, se recomienda laserterapia (Bedlow<sup>26</sup>).

\* Kurosawa et al. señalaron (1999) el beneficio obtenido con ciclosporina y metilprednisolona en baja dosis<sup>27</sup>.

\* Gotlib et al.<sup>28</sup> han reportado (2005) la importante actividad de PKC412, un inhibidor de la actividad de la tirosín quinasa mutada en D816V, al conseguir respuesta clínica (<esplenomegalia y diarrea), hematológica (reducción de la carga mastocítica medular), bioquímica (<intermediarios) y del estado general en un paciente con una forma agresiva muy avanzada; resultado que persistió sólo 4 meses. PCK412 es la N-benzoil-staurosporina. Akin et al. comunicaron en *Blood* (2003) sus resultados con otro inhibidor (STI571)<sup>29</sup>.

\* Imatinib, empero, se ha mostrado ineficaz frente a la mutación D816V de c-kit (Pardanani et al.<sup>30</sup>).

\* Tefferi et al.<sup>31</sup> hablan en *New England* (2001) del beneficio de la terapia con *cladribina* o 2-clorodeoxiadenosina, un análogo purín-nucleósido que ha demostrado efectividad frente a varias malignidades hematológicas (vid. tratamiento de la policitemia vera). La aplican a un paciente con mastocitosis sistémica resistente a IFN $\alpha$  en dosis de 0.13 mg x kg y día durante 5 días, repitiendo hasta 5 ciclos, y consiguen remisión de lesiones cutáneas y marcada reducción de la infiltración mastocitaria medular (enfermedad residual mínima).

## Pronóstico

Apenas hay que insistir en las superiores perspectivas de la enfermedad en la infancia (autolimitada y cutánea), susceptible de regresar espontáneamente en la mayoría de los casos.

En los adultos, las formas cutáneas localizadas e indolentes en general nos ofrecen mejor pronóstico. Son factores peyorativos: edad superior a 50 años, sexo femenino, formas agresivas o asociadas a hemopatía y, por supuesto, la leucemia de mastocitos.



## LEUCEMIA NEUTROFÍLICA CRÓNICA

La leucemia neutrofílica crónica (LNC) es un DMP clonal significado por la neutrofilia madura persistente. Es un proceso bastante raro (Quintero<sup>1</sup> hablaba de 143 casos recogidos en la literatura hasta 2004), incluido como entidad distinta en la clasificación de las malignidades hematopoyéticas de la OMS (1997). El primer caso es atribuido a Tuchi<sup>2</sup>, y fue publicado por *Am. J. Med. Sci.* en 1920.

La LNC es una enfermedad de la vejez, con una edad media al diagnóstico de 62 años. La supervivencia media del paciente está fijada en 30 meses, aunque puede oscilar muy ampliamente (de 6 meses a 20 años)<sup>3</sup>.

### Aspectos clínicos

La mayoría de los enfermos se presentan con una leucocitemia superior a  $25 \times 10^9/L$ . Se trata de neutrófilos maduros y abundantes formas en banda, que en conjunto representan más del 80% de la fórmula; el n.º de granulocitos inmaduros (promielocitos, mielocitos y metamielocitos) es inferior al 10%, y los mieloblastos no superan el 1% (generalmente no se observan en sangre periférica). No existe basofilia llamativa<sup>4</sup>.

Al inicio del proceso las demás líneas están respetadas: no hay anemia ni trombocitopenia.

En el examen de la serie blanca, es habitual detectar cuerpos de Döhle en los granulocitos neutrófilos. Son áreas ovales o redondeadas que se aprecian en la periferia del citoplasma. Se colorean con tinción de Romanowsky en azul cielo, y han sido identificadas por electromicroscopía

como agregados laminares del retículo endoplásmico rugoso. Fueron descubiertos inicialmente en escarlatinosos y luego en otros diversos procesos infectivos, quemaduras severas, exposición a agentes citotóxicos y en la gestación<sup>5</sup>.

El estudio medular permite comprobar una intensa celularidad integrada por granulocitos bien diferenciados, sin exceso de blastos (menos del 5% de células nucleadas); la relación mieloide/eritroide supera ampliamente la normal de 3:1. No existen signos de displasia ni conspicua fibrosis<sup>6</sup>.

En el cuadro clínico resalta la constancia de hepatoesplenomegalia, así como algunos datos bioquímicos de interés: elevación de fosfatasa alcalina leucocitaria, de la uricemia y del nivel sérico de cobalamina<sup>3, 7</sup>.

Es posible la aparición de hemorragias, por trombocitopenia o disfunción plaquetaria (epistaxis, hematomas, hemorragia cerebral)<sup>8</sup>.

El estudio citogenético suele ser normal las más de las veces, aunque se han detectado anomalías en el 37% de los casos; las más comunes han sido trisomía 8, trisomía 21 y deleciones en 20. Es regla la ausencia de cromosoma Ph y de reordenamiento BCR-ABL<sup>3, 1</sup>.

El estudio ultramicroscópico de estos granulocitos no revela anomalías notables. Sin embargo, funcionalmente poseen una actividad bactericida inferior y el contenido lisosómico y actividad de  $\beta$ -glucuronidasa más bajos<sup>9</sup>.

Es notable la asociación de LNC con discrasias de células plasmáticas, del tipo mieloma múltiple o gammapatía monoclonal de significado desconocido (7% de pacientes). La proteína monoclonal aislada en estos casos es IgG o IgA, con parecida frecuencia; pocas veces se trata de simples cadenas ligeras<sup>10</sup>.

La transformación blástica aguda terminal no es excepcional.

### Problemas diagnósticos

Es necesario deslindar la LNC de aquellos procesos no primitivamente mielógenos caracterizados por reacción leucemoide. He aquí algunos de ellos<sup>10</sup>:

- \* *Infecciones*..... Endocarditis  
Neumonía  
Sepsis  
Leptospirosis  
Otras
- \* *Neoplasias*..... Carcinoma de colon  
Ca. embrionario renal



- \* *Procesos tóxicos* ..... Intoxicación por metales pesados, picaduras  
Quemaduras, vacunaciones  
Eclampsia  
Uremia, acidosis
- \* *Inflamaciones* ..... Vasculitis  
Necrosis extensas
- \* *Otros* ..... Hemólisis aguda  
Hemorragia aguda  
Terapia corticoide

La diferenciación de otros DMP se basa en las particulares características hematológicas de esta leucosis: granulocitos adultos de predominio, ausencia de blastos, cuerpos de Döhle, negatividad de Ph y BCR/ABL, fosfatasa alcalina de los leucocitos elevada, etc.

### **Tratamiento**

La radioterapia esplénica resultó útil en su tiempo para reducir el volumen del bazo y con ello las molestias abdominales.

La hidroxiurea sigue siendo fármaco de primera línea: en dosis de 500 mg al día, es bien tolerada y suele mantener a raya leucocitemia y esplenomegalia. El uso de IFN $\alpha$ -2b ha reportado periodos prolongados de remisión completa<sup>11</sup>.

A la postre, la única alternativa con posibilidades curativas es el trasplante alogeneico<sup>12</sup>.

En todo caso, la rareza de la LNC no ha permitido la presentación de una casuística extensa, sino más bien de casos aislados.



## Epílogo

Obviamente, este trabajo no ha pretendido realizar un estudio exhaustivo de los desórdenes mieloproliferativos, un tópico que, con todo derecho, puede ocupar un grueso volumen en el presente. Con mucha más modestia, nuestro objetivo ha sido dar testimonio de la evolución de esta importante temática hematológica a lo largo de más de media centuria (1951 a 2007), justo desde la publicación seminal de William Dameshek hasta la actualidad. Hemos sido testigos asombrados de un desarrollo realmente fantástico, que ha recorrido varias etapas sucesivas: clínica, citomorfológica, citogenética y molecular, con avances que han tenido luego una brillante proyección en facetas importantes del manejo terapéutico. En todo caso, la condición de internista general y no específicamente de hematólogo, en modo alguno nos vedaba emitir un comentario sobre este concreto progreso científico.

Por otra parte, queremos con nuestro ensayo expresar la admiración acerca de la figura del profesor Dameshek, que con gran visión supo hermanar, bajo un denominador común, entidades con personalidad propia, aunque dotadas de unas pautas de conducta similares y hasta muchas veces convergentes. El Consejero del IEG Francisco Redondo, mi muy querido amigo, tuvo la fortuna de conocerlo personalmente, y esa fue una de las varias razones para solicitarle que prologara esta monografía, a lo que accedió amablemente.

Antes de concluir nuestra tarea, es lógico que demos sumaria cuenta de la personal experiencia sobre los DMP. Una experiencia acaso florida en las décadas iniciales de práctica médica, pero luego paulatina (y afortunadamente) menguada al ritmo del desarrollo de la Hematología en nuestra ciudad de residencia. Los datos que se citan corresponden en su mayor parte a pacientes atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital San Juan de Dios primero, y luego en el Centro Hospitalario Princesa de España (Jaén). Algunos casos fueron inicialmente estudiados en nuestra consulta privada, pasando luego al Servicio hospitalario.

He aquí la sucinta casuística:

Total de DMS .....	25
Policitemia vera .....	5
Trombocitemia esencial .....	2
Metaplasia mieloide idiopática.....	2
Leucemia mieloide crónica.....	13
Síndrome hipereosinofílico idiopático.....	1
Mastocitosis sistémica .....	1

De nuestra casuística, es difícil obtener conclusiones que puedan aplicarse al actual momento de los DMP, por la asincronía en su presentación y su relativa antigüedad en la mayor parte de los casos.

La leucemia mieloide crónica fue el proceso más común, y su manejo en los primeros años se limitaba casi exclusivamente a radioterapia de bazo, que obtenía regresiones espectaculares de grandes esplenomegalias y normalizaciones o casi de la fórmula hemática que se prolongaban años, pero a la postre es dudoso que la esperanza de vida del paciente consiguiera claro beneficio. Los citostáticos, especialmente busulfán, fueron el segundo recurso, y sólo algún enfermo se trató con IFN- $\alpha$ . Desde luego, carecemos de experiencia con imatinib.

En el manejo de los pacientes con policitemia vera, la flebotomía regular ha sido (y sigue siendo) un recurso fundamental. En veces, la terapia citorreductora clásica, y como más reciente hidroxiurea, fue el segundo recurso.

La metaplasia mieloide agnógena resultó claramente primaria en un caso y nos causó dudas con respecto a policitemia vera avanzada («quemada») en otro.

Poco que comentar con respecto a trombocitemia esencial, sino subrayar la sorpresa del clínico sobre la tendencia hemorrágica en pacientes con más de un millón de trombocitos.

El caso de síndrome hipereosinofílico idiopático resultó muy notable por la semiología neurológica paralítica (polineuritis mixta, de predominio motor) con que cursó. La mastocitosis sistémica, con urticaria pigmentosa y sesgo muy agresivo, ofreció espectaculares crisis de flush.

Para concluir, hemos seleccionado un paciente con policitemia vera, el más reciente, sólo en parte estudiado personalmente.

### **Caso clínico**

M.L.C., varón de 81 años, casado, jubilado, natural de Jaén.

Acude a consulta (9.XI.2001) por un neto deterioro constitucional: anorexia, astenia marcada y adelgazamiento intenso. Porta una analítica con poliglobulia acentuada (8.9 millones de hematíes) y leucocitosis de 32.000 elementos. En orina, piuria y hematuria (dismorfia eritrocitaria); sigue terapia con aminoglucósido. En la exploración se detecta crecimiento esplénico. El cuadro, en su conjunto, se orienta hacia policitemia vera y pielonefritis complicante.

El paciente había sido visto por nosotros con anterioridad, por un cuadro de parestesias e hipoestesia (táctil-vibratoria) en zonas acras de

las 4 extremidades, muy discreta amiotrofia tenar y fuerza relativamente conservada; el estudio de imagen (RMI) comprobó osteoartrosis cervical que provocaba estenosis del canal raquídeo a nivel C3-C4 y C4-C5 significativa; se diagnosticó de mielopatía cervical cuyo curso en años ulteriores se mantuvo estable, sin progreso ostensible, lo que permitió obviar abordaje quirúrgico. Más recientemente ha sufrido una debilidad de miembros izquierdos, compatible con infarto lacunar, restando fuerza 4/5.

Entre sus antecedentes más remotos figuraba el conmemorativo de úlcera duodenal. Fumador intenso, soporta un neto enfisema pulmonar sin evidencia de insuficiencia respiratoria.

El estado del paciente en enero de 2002, se concreta así:

Creciente deterioro general (pérdida de 8 kg).

Mayor grado de esplenomegalia (15 cm) y ligero desarrollo hepático.

Enfisema pulmonar sin infección bronquial en marcha

Déficit neurológico inmodificado.

Examen hematoperiférico: Hematíes, 8.590.000. Hb, 17.2 g. Hcto., 58.90%. Leucocitos, 17.230. Plaquetas, 110.000. Mielemia y eritroblastos circulantes.

Fosfatasa alcalina leucocitaria, 88 U. B12, 2325 pg/ml. Sideremia, 17 mcg/l. Descenso acusado de ferritinemia. LDH, 1301. PCR, 151. Proteinograma, normal.

Aspirado medular con muy notables grumos hiper celulares. No hiperplasia granulocitaria marcada. Serie eritroide bien conservada. No basofilia. Abundantes histiocitos y células pseudo-Gaucher. Serie megacariocítica floreciente.

En la citometría de médula ósea hay aumento de la subpoblación mielóide de maduración intermedia.

El cariotipo medular ofrece una fórmula de 47, XY+8 en todas las metafases analizadas: trisomía 8 en la totalidad de las células.

Estudio de reordenamiento, BCR/ABL negativo

Medición de masa eritrocitaria, con valores por encima del rango normal.

Gasometría arterial normal.

Marcadores tumorales (HCG, CA-125, CA-19.9, enolasa) normales.

Perfil tiroideo normal.

El conjunto de acentuada poliglobulia primaria, leucocitosis, eritroblastemia, FA leucocitaria alta, nivel elevado de cobalaminemia, ausencia de cromosoma de fusión, etc., confirman el diagnóstico de *desor-*

*den mieloproliferativo crónico del tipo policitemia vera.* En el cuadro clínico resaltan dos datos: crecimiento esplénico y notable grado de consunción. Hay dos rasgos de pronóstico desfavorable: edad avanzada y trisomía 8.

En el curso ulterior, los niveles citológicos máximos alcanzados fueron:

Hematíes, 8.9 millones. Hb, 17.50 g. Hcto, 67.7%. Leucocitos, 33.000.

Hubo eventual hiperuricemia (hasta 9.15 mg) e hiperglicemia (alentada por corticoterapia).

Registramos un ingreso hospitalario obligado por complicación neumónica.

El tratamiento siguió dos ejes fundamentales: hidroxurea y flebotomía. Pero ninguno de ellos resultó eficaz, en buena parte por sus efectos colaterales poco tolerables. El citostático procuró intolerancia gástrica manifiesta (náuseas, vómito) y trombocitopenia acusada, lo que obligó a reducir la posología inicial de 1 g diario primero a 1/2 gramo y luego a terapia dos días por semana. Las sangrías, pese a su volumen moderado (300 ml), procuraban hipotensión manifiesta, con debilidad y tendencia sincopal; no mejoró tolerancia al reponer cada extracción sanguínea con 200 ml de suero fisiológico. La corticoterapia no benefició apreciablemente su estado, ni tan siquiera la situación nutricional.

La evolución global, desde el diagnóstico, no superó los 2 años.

Cuando le visité por última vez, en inmediata proximidad al éxitus, me sentí impresionado por dos hechos: la extremada desnutrición del enfermo, en contraste con su rubicundez facial, y la sonrisa de satisfacción con que saludó mi visita inesperada, como si con ella fueran a remediarse todos sus males .....

---

## Referencias bibliográficas

---

### I. Introducción

1. DAMESHEK, W.: Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood*. 1951. 6: 372-375.
2. PIERRE, R.; IMBERT, M.; THIELE, J.; et al.: Chronic myeloproliferative diseases. In: Jaffe, ES; HARRIS, NL; STEIN, H; VARDIMAN, JW; eds. *World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of haemopoietic and lymphoid tissues*. Págs. 61-73. IARC Press. Lyon (France), 2001.
3. VARDIMAN, JW; HARRIS, NI; BRUNNING, RD.: The World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms. *Blood*. 2002. 100(7): 2292-2302.
4. VELPEAU, A.: Sur la resorption du pus et sur l'alteration du sang dans les maladies de persection nenemant. Premier observation. *Rev. Med.* 1827. 2: 216-218.
5. BENNETT, JH.: Case of hypertrophy of the spleen and liver in which death took place from supuration of the blood. *Edinb. Med. Surg. J.* 1845. 64:413-423.
6. VIRCHOW, R.: Weisses Blut und Milztumoren. *Med. Z.* 1846. 15: 157.
7. VAQUEZ, H.: Sur une forme speciale de cyanose s'accompagnant d'hiperglobulie excesive et persistante. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*. 1892. 44: 384-388.
8. OSLER, W.: Chronic cyanosis, with polycythemia and enlarged spleen: a new clinical entity. *Am. J. Med.Sci.* 1903. 126: 176-201.
9. HEUCK, G.: Falle von Leukaemie mit eigentumhlichen Blut-resp. Knochenmarksbefund. *Virchow Arch.* 1879. 78: 475-481.
10. EPSTEIN, E.; GOEDEL, A.: Hämorrhagische Thrombozythämie bei vasculärer Schrumpfmilz. *Virchows Arch. A. Pathol. Anat. Histopathol.* 1934. 293: 233.

### II. Policitemia vera

1. SPIVAK, JL.: Clinical controversies involving the chronic myeloproliferative disorders. In: Chronic myeloproliferative disorders. American Society of Hematology. *Hematology*. 2003. 201-202.
2. MC NALLY, RJ.; ROWLAND, D.; ROMAN, E.; CARTWRIGHT, RA.: Age and sex distribution of hematological malignancies in the UK. *Hematol. Oncol.* 1997. 15: 173-189.
3. JOHANSSON, P.; KUTTI, J.; ANDREASSON, B.; et al.: Trends in the incidence of chronic Philadelphia chromosome negative (Ph-) myeloproliferative disorders in the city of Goteborg, Sweden, during 1983-1999. *J. Intern. Med.* 2004. 256: 161-165.
4. MODAN, B.; KALLNER, H.; ZEMER, D.; YORAN, C.: A note on increased risk of polycythemia vera in Jews. *Blood*. 1971. 37:172-176.
5. MOLITERNO, AR.; SPIVAK, JL.: Polycythemia vera - Clinical aspects. In: *Myeloproliferative Disorders. Hematological Malignancies*. JV Melo & JM Goldman eds. Págs. 277-296. Springer. Berlin Heidelberg, 2007.
6. BAXTER, EJ.; SCOTT, LM.; CAMPBELL, PJ.; et al.: Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human proliferative disorders. *Lancet*. 2005. 365: 1054-1061.
7. JAMES, C.; UGO, V.; LE COUEDIC, LP.; et al.: A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. 2005. *Nature*. 434: 1144-1148.
8. KRALOVICS, R.; PASSAMONTI, F.; BUSER, AS.; et al.: A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders *N. Engl. J. Med.* 2005. 352: 1179-1790.
9. CAMPBELL, PJ.; GREEN, AR.: The myeloproliferative disorders. *N. Engl. J. Med.* 2006. 355: 2453-2466-

10. UGO, V.; MARZAC, C.; TEYSSANDIER, I.; et al.: Multiple signaling pathways are involved in erythropoietin-independent differentiation of erythroid progenitors in polycythemia vera. *Exp. Hematol.* 2004. 32: 179-187.
11. KRALOVICS, R.; TEO, SS.; BUSER, AS.; et al.: Altered gene expression in myeloproliferative disorders correlates with activation of signaling by the V617F mutation of Jak2. *Blood.* 2005. 106: 3374-3376.
12. LEVINE, RL.; BELISLE, C.; WADLEIGH, M.; et al.: X-inactivation-based clonality analysis and quantitative JAK2V617F assessment reveals a strong association between clonality and JAK2V617F in PV but not ET/MMM, and identifies a subset of JAK2V617F-negative ET and MMM patients with clonal hematopoiesis. *Blood.* 2006. 107: 4139-4141.
13. PARGANAS, E.; WANGD; STRAVOPODIS, D.; et al.: Jak2 is essential for signaling through a variety of cytokine receptors. *Cell.* 1998. 93: 385-395.
14. BENCH, AJ.; NACHEVA, EP.; HOOD, TL.; et al.: Chromosome 20 deletions in myeloid malignancies: reduction of the common deleted region, generation of a PAC/BAC contig and identification of candidate genes. *Oncogene.* 2000. 19: 3902-3913.
15. CORREA, PN.; ESKINAZI, D.; AXELRAD, AA.: Circulating erythroid progenitors in polycythemia vera are hypersensitive to insulin-like growth factor-1 in vitro: studies in an improved serum-free medium. *Blood.* 1994. 83: 99-112.
16. DEBILL, N.; WENDING, F.; COSMAN, D.; et al.: The Mpl receptor is expressed in the megakaryocytic lineage from late progenitors to plaquets. *Blood.* 1995. 81: 391-401.
17. SPIVAK, JL.: Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. *Blood.* 2002. 100: 4272-4290.
18. BARBUI, T.: The leukemia controversy in myeloproliferative disorders: is it a natural progression of disease, a secondary secuela of therapy, or a combination of both? *Semin. Hematol.* 2004. 41:Suppl 3: 15-17.
19. SPIVAK, JL.: Myeloproliferative disorders. In: *Blood.* RI Handin ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2003.
20. Gruppo Italiano Studio Policitemia.: Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. *Ann. Intern. Med.* 1995. 123: 656-664.
21. PEARSON, TC.; WEATHERLY-MEIN, G.: Vascular occlusive episodes and venous haematocrit in primary proliferative polycythaemia. *Lancet.* 1978. 2:1219-1221.
22. KESSLER, CM.; KLEIN, HG.; HAVLIK, RJ.: Uncontrolled thrombocytosis in chronic myeloproliferative disorders. *Br. J. Haematol.* 1982. 50: 157.
23. BUDDE, U.; SCHARF, RE.; FRANKE, P.; et al.: Elevated platelet count as a cause of abnormal von Willebrand factor multimer distribution in plasma. *Blood.* 1993. 82: 1749-1757.
24. SCHAFER, AI.: Bleeding and thrombosis in the myeloproliferative disorders. *Blood.* 1984. 64:1-12.
25. KUZROCK, R.; COHEN, PR.: Erythromelalgia and myeloproliferative disorders. *Arch. Intern. Med.* 1989. 149: 105-109.
26. MICHIELS, JJ.: Erythromelalgia and vascular complications in polycythemia vera. *Semin. Thromb. Hemost.* 1997. 23: 441-454.
27. MICHIELS, JJ.; ABELS, J.; STEKETEE, J.; et al.: Erythromelalgia caused by platelet-mediated arteriolar inflammation and thrombosis in thrombocytemia. *Ann. Intern. Med.* 1985. 102: 466-471.
28. WESTIN, J.; GRANERUS, G.; WEINFELD, A.; WETTERQUIST, H.: Hystamine metabolism in polycythaemia vera. *Scand. J. Haematol.* 1975. 15: 45-57.
29. SALEM, HH.; VAN DER WEYDEN, MB.; YOUNG, IF.; WILEY, JS.: Pruritus and severe iron deficiency in polycythaemia vera. *Brit. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*.1982. 285: 91-92.



30. HUANG, Z.; SHIVA, S.; KIM-SHAPIRO, DB.; et al.: Enzymatic function of hemoglobin as a nitrite reductase that produces NO under allosteric control. *J. Clin. Invest.* 2005. 115: 2099-2107.
31. YU, TF.; WEISSMANN, B.; SHARNEY, L.; KUPFER, S.; GUTMAN, A.: On the biosynthesis of uric acid from glycine-N in primary and secondary polycythemia. *Am. J. Med.* 1956. 6: 901-917.
32. GILBERT, HS.: Definición, características clínicas y diagnóstico de la policitemia vera. En: *Clínica Hematológica. Policitemia y mielofibrosis*. Vol 3, n.º 2. Salvat. Barcelona, 1976.
33. WASSERMANN, L.: The management of polycythemia vera. *Brit. J. Haematol.* 1971. 21: 371-376.
34. JOHANSSON, PL.; SAFAI-KUTTI, S.; KUTTI, J.: An elevated venous haemoglobin concentration cannot be used as a surrogate marker for absolute erythrocytosis: a study of patients with polycythaemia vera and apparent polycythaemia. *Brit. J. Haematol.* 2005. 129: 701-705.
35. JAMES, C.; DELHOMMEAU, F.; MARZAC, C.; et al.: Detection of JAK2 V617F as a first intention diagnostic test for erythrocytosis. *Leukemia.* 2006. 20: 350-353.
36. WEBER, FP.: Polycythaemia, erythrocytosis and erythraemia. *Q. J. Med.* 1908. 2: 85-134.
37. WELLS, RE.; MERRILL, EW.: Influence of flow properties of blood upon viscosity -hematocrit relationship. *J. Clin. Invest.* 1962. 63: 101-106.
38. THOMAS, DJ.; DU BOLAY, GH.; MARSHALL, J.; et al.: Cerebral blood-flow in polycythaemia. *Lancet.* 1977. 2: 161-163.
39. MESSINEZI, M.; PEARSON, TC.; PROCHAZKA, A.; WETHERLEY-MEIN, G.: Treatment of primary proliferative polycythaemia by venisection and low-dose busulfan: retrospective study from one centre. *Brit. J. Haematol.* 1985. 61: 659-666.
40. KIRALY, JE.; FELDMANN, JE.; WHEBY, MS.: Hazards of flebotomy in polycythemic patients with cardiovascular disease. *JAMA.* 1976. 236: 2080-2081.
41. BERK, PD.; GOLDBERG, JD.; DONOVAN, PB.; et al.: Therapeutic recommendations in polycythemia vera based on Polycythemia Vera Study Group protocols. *Semin. Hematol.* 1986. 23: 132-143.
42. CORTELAZZO, S.; FINAZZI, G.; RUGGERI, M.; et al.: Hidroxyurea for patients with essential thrombocythaemia and high risk of thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1995. 332: 1132-1136.
43. LANDOLFI, R.; MARCHIOLI, R.; KUTTI, J.; et al.: Efficacy and safety of low dose aspirin in polycythemia vera (ECLAP Study). *Blood.* 2003. 102: 5 a.
44. FRUCHTMAN, SM.; MACK, K.; KAPLAN, ME.; et al.: From efficacy to safety: a polycythemia vera study group on hidroxyurea in patients with polycythemia vera. *Semin. Hematol.* 1997. 3: 17-23.
45. SILVER, RT.: Interferon-alpha: effects of long-term treatment for polycythaemia vera. *Semin. Hematol.* 1997. 34: 40-50.
46. LENGFELDER, E.; BERGER, U.; HEHLMANN, R.: Interferon  $\alpha$  in the treatment of polycythemia vera. *Ann. Hematol.* 2000. 79: 103-109.
47. TALPAZ, M.; O'BRIEN, S.; ROSE, E.; et al.: Phase I study of polyethylene glycol formulation of interferon  $\alpha$ -2B (Schering 54031) in Philadelphia chromosome positive myelogenous leukemia. *Blood.* 2001. 98: 1708-1713.
48. TOMER, A.: Effects of anagrelide on in vivo megakaryocyte proliferation and maturation in essential thrombocythemia. *Blood.* 2002. 99: 1602-1609.
49. BARBUI, T.; FINAZZI, G.: Indications for cytoreductive therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Hematology.* 2003. 202-209.
50. WASSERMANN, L.: The treatment of polycythemia vera. *Semin. Hematol.* 1976. 13-57-78.

51. DIEHN, F.; TEFFERI, A.: Pruritus in polycythemia vera: prevalence, laboratory correlates and management. *Br. J. Hematol.* 2001. 115: 619-621.
52. KOLODNY, L.: Danazol is safe and effective in relieving refractory pruritus in patients with myeloproliferative disorders and other diseases. *Am. J. Hematol.* 1996. 51: 112-116.
53. MORISON, WL.; NESBITT, JA.: Oral psoralen photochemotherapy (PUVA) for pruritus associated with polycythemia vera and myelofibrosis. *Am. J. Hematol.* 1993. 42: 409-410.
54. FINELLI, C.; GUGLIOTTA, L.; GAMBERI, B.; et al.: Relief of intractable pruritus in polycythemia vera with recombinant interferon alfa. *Am. J. Hematol.* 43: 316-318.
55. JONES, CM.; DICKINSON, TM.: Polycythemia vera respond to imatinib mesylate. *Am. J. Med. Sci.* 2003. 325: 149-152.
56. SILVER, RT.: Imatinib mesylate (Gleevec) reduces phlebotomy in polycythemia vera. *Leukemia.* 2003. 17: 1186-1187.
57. MESA, RA.; STEENSMA, DP.; PARDANANI, A.; et al.: A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood.* 2003. 101: 2534-2541.
58. ELLIOTT, MA.; CHENG, MG.; SILVERSTEIN, MN.; TEFFERI, A.: Splenic irradiation for symptomatic splenomegaly associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br.J. Hematol.* 1998. 103: 505-511.
59. BROE, PJ.; CONLEY, CL.; CAMERON, JL.: Thrombosis of the portal vein following splenectomy for myeloid metaplasia. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1981. 152: 488-492.
60. TOWELL, BL.; LEVINE, SP.: Massive hepatomegaly following splenectomy for myeloid metaplasia. Case report and review of literature. *Am. J. Med.* 1987. 82: 371-375.
61. MARCHIOLI, R.; TOGNONI, G.: The use of aspirin in polycythemia vera. *Hematology.* 2003. 209-214.
62. STOBART, K.; ROGERS, PC.: Allogeneic bone marrow transplantation for an adolescent with polycythemia vera. *Bone Marrow Transplant.* 1994. 13: 337-339
63. ANDERSON, JE.; TEFFERI, A.; GRAIG, F.; et al.: Myeloablation and autologous peripheral blood stem cells rescue results in hematologic and clinical response in patients with myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Blood.* 2001. 98: 586-593.
64. CARIO, H.; SCHWARZ, K.; JORCH, N.; et al.: Mutations in the von Hippel Lindau (VHL) tumor supressor gene and VHL-haplotype analysis in patients with presumable congenital erythrocytosis. *Haematologica.* 2005. 90: 19-24.
65. ANG, SO.; PRCHAL, JT.: Polycythemia vera and other polycythemic disorders -biological aspects. In: *Myeloproliferative Disorders.* JV. Melo & JM Goldman ed. Págs. 298-319. Springer. Berlin - Heidelberg, 2007.
66. PRCHAL, JT.: Classification and molecular biology of polycythemias (erythrocytoses) and thrombocytosis. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* (2003) 17: 1151-1158:vi.
67. DE LA CHAPELLE, A.; TRASKELIN, A.; JUVONEN, E.: Truncated erythropoietin receptor causes dominantly inherited benign human erythrocytosis. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1993 b. 90: 4495-4499.

### III. Trombocitemia esencial

1. EPSTEIN, E.; GOEDEL, A.: Hämorrhagische Thrombozythämie bei vasculärer Schrumpfmilz. *Virchows Arch. A. Pathol. Anat. Histopathol.* 1934. 293: 233.
2. DAMESHEK, W.: Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood.* 1951. 6: 372-375.
3. GUNZ, FW.: Hemorrhagic thrombocytopenia: a critical review. *Blood.* 15: 706-723.

4. MURPHY, S.; ILAND, H.; ROSENTHAL, D.; LASZLO, J.: Essential thrombocythemia: an interim report from the Polycythemia Vera Study Group. *Semin. Hematol.* 1986. 23: 177-182.
5. FIALKOW, P.J.; DENMAN, AM.; JACOBSON, R.J.; et al.: Evidence that essential thrombocythemia is a clonal disorder with origin in a multipotent stem cell. *Blood.* 1981. 58: 916-919.
6. JAMES, C.; UGO, V.; LE COUEDIC, JP.; et al.: A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythemia vera. *Nature.* 2005. 434: 1144-1148.
7. TEFFERI, A.: Essential thrombocythemia. In: *Myeloproliferative Disorders*. Págs. 321-348. J.V. Melo & J.M. Goldman ed. Springer. Berlin - Heidelberg, 2007.
8. CHAITER, Y.; BRENNER, B.; AGHAI, E.; TATARSKY, I.: High incidence of myeloproliferative disorders in Ashkenazi Jews in northern Israel. *Leuk. Lymphoma.* 1992. 7: 251-255.
9. PASSAMONTI, F.; RUMI, E.; PUNGOLINO, E.; et al.: Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am. J. Med.* 117. 755-761.
10. HASLE, H.: Incidence of essential thrombocythemia in children. *Br. J. Hematol.* 2000. 110: 751.
11. FIALKOW, P.J.; DENMAN, AM.; SINGER, J.; et al.: Human proliferative disorders: clonal origin in pluripotent stem cells. In: *Differentiation of normal and neoplastic hematopoietic cells*. B. Clarkson et al. ed. Págs. 131-144. Cold Spring Harbor Laboratory, 1978.
12. AXELRAD, AA.; ESKINAZI, D.; CORREA, PN.; AMATO, D.: Hypersensitivity of circulating progenitor cells to megakaryocyte growth and development factor (PEG-rHU MGDF) in essential thrombocythemia. *Blood.* 2000. 96: 3310-3321.
13. MESSINEZZI, M.; WESTWOOD, N.; EL-HEMAIDI, I.; et al.: Serum erythropoietin values in erythrocytoses and primary thrombocythemia. *Br. J. Haematol.* 2002. 117: 47-53.
14. HARRISON, CH.; GALE, RE.; PEZELLA, F.; et al.: Platelet c-mpl expression is dysregulated in patients with essential thrombocythaemia but is not of diagnostic value. *Br. J. Haematol.* 1999. 108: 139-147.
15. PASSAMONTI, F.; PIETRA, D.; MALABARBA, L.; et al.: Clinical significance of neutrophil CD177 mRNA expression in Philadelphia negative chronic myeloproliferative disorders. *Br. J. Haematol.* 2004. 126: 650-656.
16. KOCH, C.; LASHO, TL.; TEFFERI, A.: Platelet rich-plasma serotonin levels in chronic myeloproliferative disorders: evaluation of diagnostic use and comparison with the neutrophil PRV-1 assay. *Br. J. Haematol.* 2004. 127: 34-39.
17. HESS, G.; ROSE, P.; GAMM, H.; et al.: Molecular analysis of the erythropoietin receptor system in patients with polycythemia vera. *Brit. J. Haematol.* 1994. 88: 794-802.
18. FALCETTA, R.; SACERDOTE, C.; BAZZAN, M.; et al.: Occupational and environmental risk, factors for essential thrombocythemia: a case-control study. *G. Ital. Med. Lav. Ergon.* 2003. Suppl 9-12.
19. MELE, A.; VISANI, G.; PULSONI, A.; et al.: Risk factors for essential thrombocythemia: A case-control study. Italian Leukemia Study Group. *Cancer.* 1996. 77: 2157-2161.
20. STEENSMA, DP.; TEFFERI, A.: Cytogenetic and molecular genetic aspects of essential thrombocythemia. *Acta Haematol.* 2002. 108: 55-65.
21. BUDDE, U.; VAN GENDEREN, P.J.: Acquired von Willebrand disease in patients with high platelet counts. *Sem. Thromb. Hemost.* 1997. 23. 425-431.
22. BONEU, B.; NOUVEL, C.; SIE, P.; et al.: Platelet in myeloproliferative disorders. I. A comparative evaluation with certain platelet function tests. *Scand J. Haematol.* 1980. 25: 214-220.
23. LOFVENBERG, E.; NILSSON, T.: Qualitative platelet defects in chronic myeloproliferative disorders: evidence for reduced ATP secretion. *Eur. J. Hematol.* 1989. 43: 435-440.

24. ZAHAVI, J.; ZAHAVI, M.; FISTERER, E.; et al.: An abnormal pattern of multiple platelet function abnormalities and increased thromboxane generation in patients with primary thrombocytosis and thrombotic complications. *Eur. J. Haematol.* 1991. 47: 326-332.
25. VAN GENDEREN, P.J.; LUCAS, IS.; VAN STRIK, R.; et al.: Erythromelalgia in essential thrombocythemia is characterized by platelet activation and endothelial cell damage but not thrombin generation. *Thromb. Haemost.* 1996. 76: 733-738.
26. FALANGA, A.; MARCHETTI, M.; VIGNOLI, A.; et al.: Leucocyte-platelet interaction in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Exp. Hematol.* 2005. 33: 523-530.
27. JENSEN, MK.; DE NULLY BROWN, P.; LUND, BV.; et al.: Increased platelet activation and abnormal membrane glycoprotein content and redistribution in myeloproliferative disorders. *Br. J. Haematol.* 2000. 110: 116-124.
28. BESSES, C.; CERVANTES, E.; PEREIRA, A.; et al.: Major vascular complications in essential thrombocythemia: a study of the predictive factors in a series of 148 patients. *Leukemia.* 1999. 13: 150-154.
29. HARRISON, CN.; GALE, RE.; MACHIN, SJ.; et al.: A large proportion of patients with a diagnosis of essential thrombocythemia do not have a clonal disorder and may be at lower risk of thrombotic complications. *Blood.* 1999. 93: 417-424.
30. TEOFILI, L.; PIERCONTI, F.; DI FEBBO, A.; et al.: The expression pattern of *c-mpl* in megakaryocytes correlates with thrombotic risk in essential thrombocythemia. *Blood.* 2002. 100: 714-717.
31. RUGGERI, M.; GISSLINGER, H.; TOSETTO, A.; et al.: Factor V Leyden mutation carriership and venous thromboembolism in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *A. J. Hematol.* 2002. 71: 1-6.
32. CORTELAZZO, S.; VIERO, P.; FINAZZI, G.; et al.: Incidence and risk factors for thrombosis complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. *J. Clin. Oncol.* 1990. 8: 556-562.
33. BELLUCI, S.; JANVIER, M.; TOBELEM, G.; et al.: Essential thrombocythemias: clinical evolutionary and biological data. *Cancer.* 1986. 58: 2440-2447.
34. ANGER, BR.; SEIFRIED, E.; SCHEPPACH, J.; HEIMPEL, H.: Budd-Chiari syndrome and thrombosis of other abdominal vessels in the chronic myeloproliferative disorders. *Klin. Wochenschr.* 1989. 67: 818-825.
35. KESLER, A.; ELLIS, MH.; MANOR, Y.; et al.: Neurological complications of essential thrombocytosis (ET). *Acta. Neurol. Scand.* 2000. 102: 299-302.
36. SCHAFER, A.: Bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders. *Blood.* 1984. 1:1-12.
37. CERVANTES, E.; ÁLVAREZ-LARRAN, A.; TALARN, C.; et al.: Myelofibrosis with myeloid metaplasia following essential thrombocythemia: actuarial probability, presenting characteristics and evolution in a series of 195 patients. *Br. J. Haematol.* 2002. 118: 786-790.
38. BARBUI, T.: The leukemia controversy in myeloproliferative disorders: is it a natural progression of disease, a secondary secuela of therapy or a combination of both? *Semin. Hematol.* 2004. 41: Suppl 3: 15-17.
39. WINTROBE, MM.: *Clinical Hematology*. VII. ed. Lea & Fibiger. Philadelphia, 1974.
40. THIELE, J.; KVASNICKA, HM.; DIEHL, V.; et al.: Clinico-pathological diagnosis and differential criteria of thrombocythemias in various myeloproliferative disorders by histopathology, histochemistry and immunostaining from bone marrow biopsies. *Leuk. Lymphoma.* 1999. 33: 207-218.
41. YOON, SY.; LY, CY.; TEFFERI, A.: Megakaryocyte c-Mpl expression in chronic myeloproliferative disorders and the myelodysplastic syndrome: immunoperoxidase staining patterns and clinical correlates. *Eur. J. Hematol.* 2000. 65: 170-174.

42. TEOFILI, L.; PIERCONTI, F.; DI FEBBO, A.; et al.: The expression pattern of c-mpl in megakaryocytes correlates with thrombotic risk in essential thrombocythemia. *Blood*. 2002. 100: 714-717.
43. PASSAMONTI, F.; RUMI, E.; PUNGOLINO, E.; et al.: Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am. J. Med.* 2004. 117: 755-761.
44. BARBUI, T.; BAROSI, G.; GROSSI, A.; et al.: Practice guidelines for the therapy of essential thrombocythemia. A statement from the Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2004. 89: 215-232.
45. BAZZAN, M.; TAMPONI, G.; SHINCO, P.; et al.: Thrombosis-free survival and life expectancy in 187 consecutive patients with essential thrombocythemia. *Ann. Hematol.* 1999. 78: 539-543.
46. CORTELAZZO, S.; FINAZZI, G.; RUGGERI, M.; et al.: Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and high risk of thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1995. 332: 1132-1136.
47. HARRISON, CN., CAMPBELL, PJ.; BUCK, G.; et al.: Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N. Engl. J. Med.*, 2005. 355: 85-86.
48. ROCCA, B.; CIABATTONI, G.; TARTAGLIONE, R.; et al.: Increased thromboxane biosynthesis in essential thrombocythemia. *Thromb. Haemost.* 1995. 74: 1225-1230.
49. BARBUI, T.; FINAZZI, G.: Indications for cytoreductive therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Hematology*. 2003. 202-209.

#### IV. Mielofibrosis idiopática crónica

1. TARACSI-NAGY, I.; GRAF, E.: Definición, características clínicas y diagnóstico de la mielofibrosis. En: *Clínica Hematológica. Policitemia y mielofibrosis*. Págs. 33-52. Salvat. Barcelona, 1976.
2. MESA, RA.; SILVERSTEIN, MN.; JACOBSEN, SJ.; et al.: Population-based incidence and survival figures thrombocythaemia and agnogenic myeloid metaplasia: an Olmstead County Study. *Am. J. Hematol.* 1997. 61: 10-15.
3. ROZMAN, C.; GIRALT, M.; FELIU, E.; et al.: Life expectancy of patients with chronic non leukemic myeloproliferative disorders. *Cancer*. 1991. 67: 2658-2663.
4. HEUCK, G.: Falle von Leukaemic mit eigenthumlichen Blut-resp. Knochenmarksbefund. *Virchow Arch.* 1879. 74: 475-481.
5. JACOBSON, RJ.; SALO, A.; FIALKOW, PJ.: Agnogenic myeloid metaplasia: a clonal proliferation of haematopoietic stem cells with secondary myelofibrosis. *Blood*. 1978. 51: 189-194.
6. KREIPE, H.; JAQUET, K.; FELGNER, J.; et al.: Clonal granulocytes and marrow cells in the cellular phase of agnogenic myeloid metaplasia. *Blood*. 1991. 78: 7814-7817.
7. CARLO-STELLA, C.; CAZZOLA, M.; GASNER, A.; et al.: Effects of recombinant alpha and gamma interferons on the in vitro growth of circulating hematopoietic progenitor cells (CFU-GEMM, CFU-Mk, BFU-E, and CFU-GM) from patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 1981. 70: 1014-1019.
8. BAROSI, D.; VIARENGO, G.; PECCI, A.; et al.: Diagnostic and clinical relevance of the number of circulating CD34 (+) cells in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2001. 98: 3249-3255.
9. DEMORY, JL.; DUPRIEZ, B.; FENAUX, P.; et al.: Cytogenetic studies and their prognostic significance in agnogenic myeloid metaplasia: a report of 47 cases. *Blood*. 1988. 72: 855-859.
10. REILLY, JT.; SNOWDEN, JA.; SPEARING, RL.; et al.: Cytogenetic abnormalities and their prognostic significance in idiopathic myelofibrosis: a study of 106 cases. *Br. J. Haematol.* 1997. 98: 96-102.

11. REILLY, JT.; WILSON, G.; BARNETT, D.; et al.: Karyotypic and ras gene mutational analysis in idiopathic myelofibrosis. *Br. J. Haematol.* 1994. 88: 575-581.
12. BAXTER, EJ.; SCOTT, LM.; CAMPBELL, PJ.; et al.: Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disease. *Lancet.* 2005. 365: 1054-1061.
13. JAMES, C.; UGO, V.; LE COUEDIC, JP.; et al.: A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature.* 2005. 434: 1144-1148.
14. KOMURA, E.; CHAGRAOUI, H.; DE MAS, VM.; et al.: Spontaneous STAT activation induces growth factor independence in idiopathic myelofibrosis: possible relation with FKBP51 over-expression. *Exp. Hematol.* 2003. 31: 622-630.
15. CASTRO-MALASPINA, H.; RABELLINO, EM.; YEN, A.; et al.: Human megakaryocyte stimulation of proliferation of bone marrow fibroblasts. *Blood.* 1981. 57: 781-787.
16. SCHMITT, A.; DROUIN, A.; MASSE, JM.; et al.: Polymorphonuclear neutrophil and megakaryocyte mutual involvement in myelofibrosis pathogenesis. *Leuk. Lymphoma.* 2002. 43: 719-724.
17. REILLY, JT.; BRINDLEY, L.; KAY, M.; et al.: Bone marrow and serum connective tissue polypeptides in idiopathic myelofibrosis. *Clin. Lab. Haematol.* 1995. 17: 35-39.
18. MESA, MA.; HANSON, CA.; RAJKUMAR, VS.; et al.: Evaluation and clinical correlations of bone marrow angiogenesis in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood.* 2000. 96: 3374-3380.
19. THIELE, J.; KVASNICKA, HM.; BOELTKEN, B.; et al.: Initial (prefibrotic) stages of idiopathic (primary) myelofibrosis (IMF) – a clinicopathological study. *Leukemia.* 2001. 13: 1741-1748.
20. REILLY, JT.: Chronic idiopathic myelofibrosis. In: *Myeloproliferative disorders*. J.V. Melo & J.M. Goldman. Págs. 254-269. Springer. Berlin-Heidelberg, 2007.
21. DINGLI, D.; UTZ, JP, P.; KROWKA, MJ.; et al- Unexplained pulmonary hypertension in chronic myeloproliferative disorders. *Chest.* 2001. 120: 801-808.
22. CERVANTES, E.; BAROSI, G.; DEMORY, J-L.; et al.: Myelofibrosis with myeloid metaplasia in young individuals: disease characteristics, prognostic factors and identification of risk groups. *Br. J. Haematol.* 1998. 102: 684-690.
23. HORWOOD, E.; DOWSON, H.; GUPTA, R.; et al.: Myelofibrosis presenting as spinal cord compression. *J. Clin. Pathol.* 2003. 56: 154-156.
24. AYYILDIZ, O.; ISIKDOGAN, A.; CELIK, M.; MUFTUOGLU, E.: Intracranial meningeal extramedullary hematopoiesis inducing serious headache in a patient with idiopathic myelofibrosis. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2004. 26: 28-29.
25. BADON, SJ.; ANSELL, J.; SMITH, TW.; et al.: Diabetes insipidus caused by extramedullary hematopoiesis. *Am. J. Clin. Pathol.* 1985. 83: 509-512.
26. WILLIAMS, ME.; INNES, DJ.; HUTCHISON, WT.; HESSE, CE.: Extramedullary hematopoiesis: a cause of severe generalized lymphadenopathy in agnogenic myeloid metaplasia. *Arch. Int. Med.* 1985. 145: 1308-1309.
27. JOWITT, SN.; BURKE, Dk.; LEGGAT, HM.; et al.: Pleural effusion secondary to extramedullary hematopoiesis in a patient with idiopathic myelofibrosis responding to pleurodesis and hydroxyurea. *Cin. Lab. Haematol.* 1997. 19: 283-285.
28. MACKINNON, S.; MC NICOL, AM.; LEE, Fd.; MC DONALD, GA.: Myelofibrosis complicated by intestinal extramedullary hematopoiesis and acute bowel obstruction. *J. Clin. Pathol.* 1986. 39: 677-679.
29. SCHNUELLE, P.; WALDHERR, R.; LEHMANN, KJ.; et al.: Idiopathic myelofibrosis with extramedullary hematopoiesis in the kidneys. *Clin. Nefrol.* 1999. 56: 256-262.
30. LOEWY, G.; MATHEW, A.; DISTENFELD, A.: Skin manifestations of agnogenic myeloid metaplasia. *Am. J. Hematol.* 1994. 45: 167-170.



31. GIBSON, LE.; DICKEN, CH.; FLACH, DB.: Neutrophilic dermatoses and myeloproliferative disease: report of two cases. *Mayo Clin. Proc.* 1985. 60: 735-740.
32. RONDEAU, E.; SOAL-CELIGNY, P.; DHERMY, D.; et al.: Immune disorders in agnogenic myeloid metaplasia: relation to fibrosis. *Br. J. Haematol.* 1983. 53: 467-475.
33. JACK, FR.; SMITH, SR.; SAUNDERS, PWG.: Idiopathic myelofibrosis: anaemia can respond to low-dose of dexamethasone. *Br. J. Haematol.* 1994. 87: 876-884.
34. PIETRASANTA, D.; CLAVIO, M.; VALLEBELLA, E.; et al.: Long-lasting effect of cyclosporin A on anaemia associated with idiopathic myelofibrosis. *Haematol.* 1997. 82: 458-459.
35. CALIGARIS CARPIO, F.; VIGIANI, R.; NOVARINO, A.; et al.: Idiopathic myelofibrosis: a possible role for immune-complexes in the pathogenesis of bone marrow fibrosis. *Br. J. Haematol.* 1981. 49: 17-21.
36. LENNERT, K.; NAGAI, K.; SCHWARZE, E-W.: Características anatomopatológicas de la medula ósea. En: *Clínica Hematológica. Policitemia y mielofibrosis*. Págs. 75-96. Salvat. Barcelona, 1976.
37. MITUS, WJ.; BERGNA, Lj.; MENDNIKOFFID; DAMESHEK, W.: Alkaline phosphatase of mature neutrophils in chronic forms of the myeloproliferative syndrome. *Am. J. Clin. Pathol.* 1958. 30: 285-294.
38. SCHRÖTER, W.; SCHULZ, E.; BONN, R.: Die Bedeutung der Glutationkonzentration der Erythrocyten für die Diagnose der Osteomyelofibrose. *Klin. Wochenschr.* 1970. 48: 1013-1014.
39. CRONKITE, EP.; BOND, VP.; FLIEDNER, TM.; KILLMANN, S.: The use of tritiated thymidine in the study of haemopoietic cell proliferation. In: *Haemopoiesis: Ciba Foundation Symposium*. Churchill. London, 1960.
40. WARD, HP.; HERION, JC.; HERRING, WB.; PAHNER, JG.: Leukocyte kinetics in hematologic disorders studied by DNA-phosphorus labelling. *Blood.* 1964. 23: 795-810.
41. VOGT, A.: Osteosklerose bei Blutkrankheiten. *Forschr. Geb. Röntgenstr.* 1949. 71: 697-717.
42. SILVERSTEIN, MN.: *Agnogenic myeloid metaplasia*. Publishing Sciences Groups. Págs. 94-95. Massachusetts, 1975.
43. HERNÁNDEZ, JM.; SAN MIGUEL, JF.; GONZÁLEZ, F.; et al.: Development of acute leukemia alter idiopathic myelofibrosis. *J. Clin. Pathol.* 1992. 45: 427-430.
44. BAROSI, G.; AMBROSETTI, A.; FINELLI, C.; et al.: The Italian Consensus Conference on the Diagnostic Criteria for Myelofibrosis with Myeloid Metaplasia. *Br. J. Haematol.* 1999. 104: 730-737.
45. THIELE, J.; KVASNICKA, HM.; ZANKOVICH, R.; DIEHL, V.: Clinical and morphological criteria for the diagnosis of prefibrotic idiopathic (primary) myelofibrosis. *Ann. Hematol.* 2001. 80: 160-165.
46. LOFVENBERG, E.; WAHLIN, A.; ROOS, G.; OST, A.: Reversal of myelofibrosis by hydroxyurea. *Eur. J. Haematol.* 1990. 44: 33-38.
47. MANOHARAN, A.; PITNEY, WR.: Chemotherapy resolves symptoms and reverses marrow fibrosis in myelofibrosis. *Scand. J. Haematol.* 1984. 33: 453-459.
48. PETTI, MC.; LATAGLIATA, R.; SPADEA, T.; et al.: Melphalan treatment in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br. J. Haematol.* 2002. 116: 576-581.
49. FAORO, LN.; TEFFERI, A.; MESA, R.: Long-term analysis of the palliative benefit of 2-chlorodeoxyadenosine for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Eur. J. Haematol.* 2005. 74: 117-120.
50. BESA, EC.; NOWELL, PC.; GELLER, NI.; GARDNER, FH.: Analysis of response of 23 patients with agnogenic myeloid metaplasia: the value of chromosome studies predicting response and survival. *Cancer.* 1982. 49: 308-313.

51. TEFFERI, AL.; SILVERSTEIN, MN.: Recombinant human erythropoietin in patients with myelofibrosis with metaplasia myeloid (letter). *Br. J. Haematol.* 1994. 86: 893-896.
52. CERVANTES, F.; ÁLVAREZ-LARRAN, A.; HERNÁNDEZ-BOLUDA, JC.; et al.: Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of literature. *Br. J. Haematol.* 2004. 127: 399-403.
53. VERSTOVSEK, S.; LAWHORN, K.; GILES, F.; et al.: PEG Intron therapy for patients with myeloproliferative diseases (MPD): interim analysis for phase II study (abstract). *Blood.* 2003. 102: 919a-920a.
54. MESA, RA.; STEENSMA, DP.; PARDANANI, A.; et al.: A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood.* 2003. 101: 2534-2541.
55. CORTÉS, J.; THOMAS, D.; VERSTOVSEK, S.; et al.: Phase II study of Lenalidomide (CC-5013, Revlimid) for patients with myelofibrosis (abstract). *Blood.* 2005. 106: 114a.
56. STEENSMA, DP.; HOOK, CC.; STAFFORD, SL.; TEFFERI, A.: Low-dose, single fraction, whole-lung radiotherapy for pulmonary hypertension associated with myelofibrosis and myeloid metaplasia. *Br. J. Haematol.* 2002. 118: 813-816.
57. TEFFERI, A.; MESA, RA.; GRAY, LA.; et al.: Phase 2 trial of imatinib mesylate in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood.* 2002. 99: 3654-3856.
58. CORTÉS, J.; ALBITAR, M.; THOMAS, D.; et al.: Efficacy of farnesyl transferase inhibitor R15777 in chronic myeloid leukemia and other hematologic malignances. *Blood.* 2003. 101: 1692-1697.
59. GILES, FJ.; COOPER, MA.; SILVERMAN, L.; et al.: Phase II study of SU5416 –a small molecule, vascular endothelial growth factor tyrosine kinase receptor inhibitor- in patients with refractory myeloproliferative diseases. 2003. *Cancer.* 97: 1920-1928.
60. BAROSI, G.; AMBROSETTI, A.; BURATTI, A.; et al.: Splenectomy for patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia: pre-treatment variables and outcome prediction. *Leukemia* 1993. 7: 200-206.
61. TEFFERI, A.; MESA, RA.; NAGOMEY, DN.; et al.: Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 223 patients. *Blood.* 2000. 95: 2226-2233.
62. LÓPEZ-GUILLERMO, A.; CERVANTES, F.; BRUGUERA, M.; et al.: Liver dysfunction following splenectomy in idiopathic myelofibrosis: a study of patients. *Acta Haematol.* 1991. 85: 184-188.
63. BOUABDALLAH, R.; COSO, D.; GONZAGUE-CASABLANCA, L.; et al.: Safety and efficacy of splenic irradiation in the treatment of patients with idiopathic myelofibrosis: a report of 15 patients. *Leuk. Res.* 2000. 24: 491-495.
64. BARTLETT, RP.; GREIPP, PR.; TEFFERI, A.; et al.: Extramedullary hematopoiesis manifesting as a symptomatic pleural effusion. *Mayo Clin. Proc.* 1995. 70: 1161-1164.
65. GUARDIOLA, P.; ANDERSON, JE.; BANDINI, G.; et al.: Allogeneic stem cell transplantation for agnogenic myeloid metaplasia: a European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation, Société Française de Greffe de Moelle, Gruppo Italiano per il Trapianto del Midollo Osseo, and Fred Hutchinson Cancer Centre Research Collaborative Study. *Blood.* 1999. 93: 2831-2838.
66. DEEG, HJ.; GOLLEY TA.; FLOWERS, ME.; et al.: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Blood.* 102: 3912-3918.
67. KRÖGER, N.; ZABELINA, T.; SCHEIDER, H.; et al.: Pilot study of reduced-intensity conditioning followed by allogeneic stem cell transplantation from related and unrelated donors in patients with myelofibrosis. *B.J. Haematol.* 2005. 128: 690-697.



68. ANDERSON, JE.; TEFFERI, A.; CRAIG, F.; et al.: Myeloablation and autologous peripheral blood stem cell rescue results in hematologic and clinical responses in patients with myelofibrosis. *Blood*. 2001. 9: 586-593.
69. RUPOLI, S.; DA LIO, L.; SISTI, S.; et al.: Primary myelofibrosis: a detailed statistical analysis of the clinicopathological variables influencing survival. *Ann. Hematol.* 1994. 68: 205-212.
70. DUPRIEZ, B.; MOREL, P.; DEMORY, JL.; et al.: Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system. *Blood*. 1996. 88: 1013-1018.
71. CERVANTES, F.: Identification of «short-lived» and «long-lived» patients at presentation of idiopathic myelofibrosis. *Br. J. Hematol.* 1997. 97: 635-640.

#### V. Leucemia mieloide crónica

1. BENNETT, JH.: Case of hypertrophy of the spleen and liver in which death took place from suppuration of the blood. *Edin. Med. Sug. J.* 1845. 64: 413-423.
2. VIRCHOW, R.: Weisses Blut und Milztumoren. *Med. Z.* 1846. 15: 157.
3. VELPEAU, A.: Sur la resorption du pus et sur l'alteration du sang dans les maladies cliniques de persection nenemant. Premier observation. *Rev. Med.* 1827. 2: 216-218.
4. FULLER, HW.: Particular of a case in which enormous enlargement of spleen and liver, together dilatation of all vessels in the body were found coincident with a peculiarly altered condition of the blood. *Lancet.* 1846. 2: 43-44.
5. LISSAUER: Zwei Fälle von Leukämie. *Berliner Klinische Wochenschrift.* 1865. 2: 403-404.
6. EHRLICH, P.: *Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes.* Hirschwald. Berlin, 1891.
7. PUSEY, WA.: Report of cases treated with Roentgen rays. *JAMA.* 1902. 38: 911-919.
8. SENN, N.: Therapeutical value of Roentgen ray in treatment of pseudoleukemia. *NY Med. J.* 1903. 77: 665.
9. GOODMAN, LS.; WINTROBE, MM.; DAMESHEK, W.; et al.: Nitrogen mustard therapy. *JAMA.* 1946. 132: 126-132.
10. JACOBSON, LO.; SPURR, CL.; BARRON, ESG.; et al.: Nitrogen mustard therapy. *JAMA.* 1946. 132: 263-271.
11. DAMESHEK, W.: Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood.* 1951. 6: 372-375.
12. HADDOW, A.; TIMMIS, GM.: Myleran in chronic myeloid leukaemia: chemical constitution and biological function. *Lancet.* 1953. 1: 207-208.
13. GALTON, Dag.: Myleran in chronic myeloid leukaemia. *Lancet.* 1953. i: 208-213.
14. NOWELL, PC.; HUNGERFORD, DA.: A minute chromosome in human granulocytic leukemia. *Science.* 1960. 132. 1497.
15. DE KLEIN, A.; VAN KESSEL, A.; GROSVELD, G.; et al.: A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. *Nature.* 1982. 300: 765-767.
16. KENNEDY, BJ.: Hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. *Ann. Intern. Med.* 1969. 70: 1084-1085.
17. FEFER, A.; CHEEVER, MA.; THOMAS, ED.; et al.: Disappearance of Ph<sup>1</sup> positive cells in four patients with chronic granulocytic leukemia after chemotherapy, irradiation and marrow transplantation from an identical twin. *N. Engl. J. Med.* 1979. 300: 333-337.
18. CHAMPLIN, RE.; HO, W.; ARENSON, E.; GALE, RP.: Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic or accelerated phase *Blood.* 1982. 60: 1038-1041.

19. TALPAZ, M.; KANTARJIAN, HM.; MC CREIDIE, K.; et al.: Hematologic remission and cytogenic improvement induced by recombinant human interferon alpha-A in chronic myelogenous leukemia. *N. Eng. J. Med.* 1986. 314: 1065-1069.
20. SOKAL, JE.; COX, EB.; MACCARANI, M.; et al.: Prognostic discrimination in good-risk chronic granulocytic leukemia. *Blood.* 1984. 63: 789-79.
21. GOLDMAN, JM.; CATOVSKY, D.; HIWS, J.; et al.: Cryopreserved peripheral blood cells functioning as autografts in patients with chronic granulocytic leukemia. *Brit. Med. J.* 1979. 1: 1310-1313.
22. SPECK, B.; BORTIN, M.; CHAMPLIN, RE.; et al.: Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Lancet.* 1984. 1: 665-668.
23. DALEY, GQ.; VAN ETTEN, RA.; BALTIMORE, E.: Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210 BCR/ABL gene of the Philadelphia chromosome. *Science.* 1990. 247: 824-830.
24. ZIMMERMANN, J.; BUCHDUNGER, E.; METT, H.; et al.: Phenylaminopyrimidine (PAP)-derivatives: A new class of potent and highly selective PDGF receptor autophosphorylation inhibitor. *Bioorg. Chem. Med. Lett.* 1996. 6: 1221-1226.
25. WEISSBERG, E.; MANLEY, PW.; BREITENSTEIN, W.; et al.: Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer Cell.* 2005. 7: 129-141.
26. FADERL, S.; TALPAZ, M.; ESTROV, Z.; et al.: Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. *Ann. Intern. Med.* 1999. 131: 207-219.
27. CILLONI, D.; SAGLIO, G.: Bcr-Abl and signal transduction. In: *Myeloproliferative Disorders*. JV Melo & JM Goldman, ed. Págs. 15-35. Berlin-Heidelberg, 2007.
28. GOLDMAN, JM.; MELO, JV.: Chronic myeloid leukemia – Advances in biology and new approaches to treatment. *N. Engl. J. Med.* 2003. 349: 1451-1464.
29. PRESTON, DL.; KUSUMI, S.; TOMONAGA, M.; et al.: Cancer incidence in atomic bomb survivors. III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat. Res.* 1994. 137(Suppl): 568-597.
30. DEININGER, MW.; GOLDMAN, JM.; MELO, JV.: The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2000. 96: 3343-3356.
31. SAGLIO, G.; STORLAZZI, CT.; GIUGLIANO, E.; et al.: A 76-kb duplicon maps close to BCR gene on chromosome 22 and the ABL on chromosome 9: possible involvement in the genesis of the Philadelphia chromosome translocation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002. 99: 9882-9887.
32. COULOMBEL, L.; KALOUSEK, DK.; EAVES, CJ.; et al.: Long-term marrow culture reveals chromosomally normal hematopoietic progenitor cells in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1983. 308: 1493-1498.
33. CARELLA, AM.; PODESTA, M.; FRASSONI, F.; et al.: Collection of «normal» blood repopulating during early hematopoietic recovery after intensive conventional chemotherapy in chronic myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 1993. 12: 267-271.
34. BARRETT, AJ.; MALKOVSKA, V.: Graft-versus-leukemia: understanding and an using the alloimmune response to treat haematological malignancies. *Br. J. Haematol.* 1996. 10: 389-403.
35. CORTÉS, JE.; TALPAZ, M.; BERAN, M.; et al.: Philadelphia chromosome-negative chronic myelogenous leukemia with rearrangement of break point cluster region: long-term follow-up results. *Cancer.* 1995. 75: 464-470.
36. GOLUB, TR.; BARKER, GE.; LOVETT, M.; GILLILAND, DJ.: Fusion of the PDGF receptor beta to a novel ets-like gene, tel, in chronic myelomonocytic leukemia with t (5;12) chromosomal translocation. *Cell.* 1994. 77: 307-316.

37. PEAR, WS.; MILLER, JP.; XU, L.; et al.: Efficient and rapid induction of a chronic myelogenous leukemia-like myeloproliferative disease in mice receiving P210 bcr/abl-transduced bone marrow. *Blood*. 1998. 97: 3780-3792.
38. PENDERGAST, AM.; QUILLIAM, LA.; CRIPE, LD.; et al.: BCR-ABL induced oncogenesis is mediated by direct interaction with the SH2 domain of the GRB-2 adaptor protein. *Cell*. 1993. 75: 175-185.
39. XIE, S.; WANG, Y.; LIU, J.; et al.: Involvement of Jak2 tyrosine phosphorylation in Bcr-Abl transformation. *Oncogene*. 20: 6188-6195.
40. CARLESSO, N.; FRANCK, DA.; GRIFFIN, JD.: Tyrosyl phosphorylation and DNA binding activity of signal transducers and activators of transcription (STAT) proteins in hematopoietic cell lines transformed by Bcr-Abl. *J. Exp. Med.* 1996. 183: 811-820.
41. GORDON, MY.; DOWDING, CR.; RILEY, GP.; et al.: Altered adhesive interactions with marrow stroma of haematopoietic progenitor cells in chronic myeloid leukemia. *Nature*. 328: 342-344.
42. WANG, JY.: Regulation of cell death by the Abl tyrosine kinase. *Oncogene*. 2000 19: 5643-5650.
43. MELO, JV.; BARNES, DJ.: Chronic myeloid leukemia: biology of advanced phase. In: *Myeloproliferative Disorders*. JV Melo & JM Goldman, eds. Págs. 37-58. Springer. Berlin-Heidelberg, 2007.
44. OHMINE, K.; OTA, J.; UEDA, M.; et al.: Characterization of stage progression in chronic myeloid leukemia by DNA microarray with purified hematopoietic stem cells. *Oncogene*. 2001. 20: 8249-8257.
45. Scottish Cancer Registry, ISD.: [www.isdscotland.org/cancer\\_information](http://www.isdscotland.org/cancer_information)
46. HEHLMANN, R.; HEIMPEL, H.; HASFORD, J.; et al.: Randomised comparison of interferon alpha with busulfan and hydroxurea in chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 1994. 84: 4064-4077.
47. FARQUHARSON, M.; SEPHERD, P.: Clinical features of CML. In: *Myeloproliferative disorders*. MELO, JV. & GOLDMAN, JM. eds. Págs. 59-74. Springer. Berlin-Heideberg, 2007.
48. SAVAGE, DG.; SZYDLO, RM.; GOLDMAN, JM.: Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukemia seen at a referral center over a 16-year period. *Br. J. Haematol.* 1997. 96: 111-116.
49. HOLME, S.; MURPHY, S.: Platelet abnormalities in myeloproliferative disorders. *Clin. Lab. Med.* 1990. 10: 873-888.
50. ALLAN, NC.; RICHARDS, SM; SHEPHERD, PCA.: UK Medical Research Cancer randomised, multicenter trial of interferon  $\alpha$  n-1 for chronic myeloid leukemia: improved survival irrespective of cytogenetic response. *Lancet*. 1995. 345: 1392-1397.
51. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia: Interferon-alfa 2a as compared with conventional chemotherapy for treatment of chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1994. 330: 820-825.
52. SPIERS, AS.; BAIN, BJ.; TURNER, JE.: The peripheral blood in chronic granulocytic leukemia. Study of 50 untreated Philadelphia-positive cases. *Scand. J. Haematol.* 1977. 18: 25-38.
53. MORRIS, C.; FITZGERALD, P; HOLLINGS, P; et al.: Essential thrombocythaemia and Philadelphia chromosome. *Br. J. Haematol.* 1988. 70: 13-19.
54. THIELE, J.; KVASNICKA, HM.; SCHMITT-GRAEFF, A.; et al.: Bone marrow features and clinical findings in chronic myeloid leukemia – a comparative, multicenter immunohistological and morphometric study on 614 patients. *Leuk. Lymphoma*. 2000. 36: 295-308.
55. KANTARJIAN, HM.; KEATING MJ.; TALPAZ, M.; et al.: Chronic myelogenous leukemia in blast crisis. *Am. J. Med.* 1987. 83: 445-454.

56. SPECK, B.; BORTIN, M.; CHAMPLIN, R.; et al.: Allogeneic bone marrow transplant for chronic myeloid leukemia. *Lancet*. 1984. 1: 665-668.
57. VARDIMAN, JW.; HARRIS, NL.; BRUNNING, RD.: The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 2002. 100: 2292-2302.
58. MAJLIS, A.; SMITH, TL.; TALPAZ, M.; et al.: Significance of cytogenetic clonal evolution in chronic myelogenous leukemia. *J. Clin. Oncol.* 1996. 14:196-203.
59. TALPAZ, M.; SILVER, RT.; DUKER, JB.; et al.: Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerate phase chronic myeloid leukemia. *Blood*. 99: 1928-1937.
60. KARANAS, A.; SILVER, R.: Characteristics of the terminal phase of chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1968. 32: 445-459.
61. SAIKIA, T.; ADVANI, S.; Characterization of blast cells during blastic phase of chronic myeloid leukemia by immunophenotyping - experience in 60 patients. *Leuk. Res.* 1988. 12: 499-506.
62. TERJANIAN, K.; KANTARJIAN, H.; KEATING, M.; et al.: Clinical and prognostic features of patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia and extramedullary disease. *Cancer*. 1987. 59: 297-300.
63. VALIMAKI, M.; VUOPIO, P.; LIEWENDAHL, R.: Bone lesions in chronic myelogenous leukemia. *Acta. Med. Scand.* 1981. 210: 403-408.
64. JOHANSSON, B.; FLORETAS, T.; MITELMAN, F.: Cytogenetic and molecular genetic evolution of chronic myeloid leukemia. *Acta Haematologica*. 2002. 107: 76-94.
65. KANTARJIAN, H.; DIXON, D.; KEATING, M.; et al.: Characteristics of accelerated phase of chronic myelogenous leukemia. *Cancer*. 1988. 61: 1441-1446.
66. SAWYERS, L.; HOCHHAUS, A.; FELDMAN, E.; et al.: Imatinib induces haematological and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood*. 2002. 99: 3530-3539.
67. HASFORD, J.; PIFRRMANN, M.; HEHLMANN, R.; et al.: A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon-alfa. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998. 9: 850-858.
68. O'BRIEN, SG.; GUILHOT, F.; LARSON R.; et al.: for the IRIS investigators. Imatinib compared with interferon and low dose cytarabine for newly diagnosed chronic phase chronic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2003. 348: 994-1004.
69. DEININGER, MWN: Signal transduction inhibitors in chronic myeloid leukemia. In: *Myeloproliferative disorders*. JV Melo & JM Goldman eds. Págs. 75-102. Springer. Berlin-Heidelberg, 2007.
70. DRUKER, BJ.; GUILHOT, F.; O'BRIEN, SG.; et al.: Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2006. 355: 2408-2417.
71. SILVER, RT.; TALPAZ, M.; SAWYERS, CL.; et al.: Four years of follow-up of 1027 patients with late chronic phase (L-CP), accelerated phase (AP), or blast crisis (BC) chronic myeloid leukemia (CML) treated with imatinib in three large phase II trials. *Blood*. 2004. 104:10a. Abstract.
72. SCHIFFER, CA.: BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2007. 357: 258-265.
73. PENG, B.; LLOYD, P.; SCHRAN, H.: Clinical pharmacokinetics of imatinib. *Clin. Pharmacokinet.* 2005. 44: 879-894.
74. AULT, P.; KANTARJIAN, H.; O'BRIEN, S.; et al.: Pregnancy among patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *J. Clin. Oncol.* 2006. 24: 1024-1928.
75. GORRE, ME.; MOHAMMED, M.; ELLWOOD, K.; et al.: Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science*. 2001. 293: 876-880.

76. SCHOCH, C.; HAFERLACH, T.; KERN, W.; et al.: Occurrence of additional chromosome aberrations in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib mesylate. *Leukemia*. 2003. 17: 461-463.
77. BERGER, U.; ENGELICH, G.; REITER, A.; et al.: Imatinib and beyond - the new CLM-Study IV. A randomised controlled comparison of imatinib/interferon alpha vs. imatinib/low dose AraC vs. interferon-alfa standard therapy in newly diagnosed CP chronic myeloid leukemia. *Ann. Hematol.* 2004. 83: 258-264.
78. HOCHHAUS A.: Treatment with tyrosine kinase inhibitors. In: *Myeloproliferative Disorders*. JV Melo & JM Goldman eds. Págs. 103-113. Springer. Berlin-Heidelberg, 2007.
79. KANTARJIAN, H.; GILES, F.; WUNDERLE, L.; et al.: Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia-chromosome positive ALL. *N. Engl. J. Med.* 2006 354: 2542-2551.
80. SHAH, NP.; TRAN, C.; LEE, FY.; et al.: Overriding imatinib resistance with a novel Abl kinase inhibitor. *Science*. 2004. 305: 399-401.
81. CRAWLEY, C.; RADICH, J.; APPERLEY, J.: Allogeneic transplantation for chronic myeloid leukemia. In. *Myeloproliferative disorders*. JV Melo & JM Goldberg. Págs. 115-131. Springer. Berlin-Heidelberg, 2007.
82. GRATWOHL, A.; HERMANS, J.; GOLDMAN, JL.; et al.: Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet*. 1998. 352: 1087-1092.
83. CLIFT, RA.; RADICH, J.; APPELBAUM, R.; et al.: Marrow transplantation from CML: the Seattle experience. *Bone Marrow Transplant*. 1996. 17 (Suppl. 3) 1: 3.
84. CRAWLEY, C.; SZYDLO, R.; LALANCETTE, M.; et al.: Outcomes of reduced-intensity transplantation for chronic myeloid leukemia: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. 2005. *Blood*. 106: 2969-2976.
85. WEISDORF, DJ.; ANASETTI, C.; ANTIN, JH.; KERNAN, NA.; et al.: Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: comparative analysis of unrelated versus matching sibling donor transplantation. *Blood*. 2002. 99: 1971-1977.
86. Stem Cell Trialists' Collaborative Group: Allogeneic peripheral blood stem cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: an individual patient data meta-analysis of nine randomized trials. *J. Clin. Oncol.* 2005. 23: 5074-5087.
87. ELMAAGACLI, AH.; BEELEN, DW.; OPALKA, B.; et al.: The risk of residual molecular and cytogenetic disease in patients with Philadelphia-chromosome positive first chronic phase chronic myelogenous leukemia is reduced after transplantation of allogeneic peripheral blood stem cells compared with bone marrow. *Blood*. 1999. 94: 384-389.
88. GRATWOHL A.; HERMANS, J.; NIEDERWIESER D.; et al.: Female donors influence transplant-related mortality and relapse incidence in male recipients of sibling blood and marrow transplants. *Hematol. J.* 2001. 2: 363-370.
89. STORB, R.; YU, C.; WAGNER, JL.; et al.: Stable mixed hematopoietic chimerism in DLA-identical littermate dogs given sublethal total body irradiation before and pharmacological immunosuppression after marrow transplantation. *Blood*. 1997. 89: 3048-3054.
90. BACCARANI, M.; SAGLIO, G.; et al.: Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia. Recommendation from an expert panel on behalf of the European Leukemianet. *Blood*. 2006.
91. OLAVARRÍA, E.: Autografting in chronic myeloid leukemia. In: *Myeloproliferative Diseases*. JV Melo & JM Goldman, eds. Págs. 133-141. Springer. Berlin-Heidelberg, 2007.

92. BUCKNER, CD.; STEWART, P.; CLIFT, RA.; et al.: Treatment of blastic transformation of chronic granulocytic leukemia by chemotherapy, total body irradiation and infusion of cryopreserved autologous marrow. *Exp. Hematol.* 1978. 6: 96-109.
93. CARELLA, M.; LERMA, E.; CORSETTI, MT.; et al.: Autografting with Philadelphia chromosome negative mobilized hematopoietic progenitor cells in chronic myelogenous leukemia. *Blood.* 1999. 83: 1534-1539.
94. OLAVARRÍA, E.; REIFFERS, J.; BOQUE, C.; et al.: The post-transplant cytogenetic response to interferon is a major determinant of survival after autologous stem cell transplantation for chronic myeloid leukaemia. *Br. J. Haematol.* 2002. 118: 762-770.
95. DRUMMOND, MW.; MARÍN, D.; CLARK, RE.; et al.: Mobilization of Ph chromosome-negative peripheral blood stem cells in chronic myeloid leukemia patients with imatinib mesylate-induced complete cytogenetic remission. *Br. J. Haematol.* 2003. 23: 479-483.
96. BEAUPRE, DM.; KURZROCK, R.: RAS and leukemia: from basic mechanisms to gene-directed therapy. *J. Clin. Oncol.* 1999.17: 1071-1079.
97. CORTÉS, J.; ALBITAR, M.; THOMAS, D.; et al.: Efficacy of the farnesyl transferase inhibitor R115777 in chronic myeloid leukemia and other hematologic malignancies. *Blood.* 2003. 101: 1692-1697.
98. CORTÉS, J.; GARCÍA-MANERO, G.; O'BRIEN, S.; et al.: A phase I study of tipafarnib in combination with imatinib mesylate (IM) for patients (Pts) with chronic myeloid leukemia (CML) in chronic phase (CP) who failed IM therapy. *Blood.* 2004. 104: (abstract n.º 1011).
99. SANTINI, V.; KANTARJIAN, HM.; ISSA, JP: Changes in DNA methylation in neoplasia: pathophysiology and therapeutic implications. *Ann. Intern. Med.* 2001. 134: 573-586.
100. KANTARJIAN, HM; O'BRIEN, S.; Cortés, J.; et al.: Results of decitabine (5-aza-2'deoxyctidine) therapy in 130 patients with chronic myelogenous leukemia. *Cancer.* 2003. 98: 522-528.
101. NIMMANAPALLI, R.; FUINO, L.; STOBAUCH, C.; et al.: Cotreatment with histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) enhances imatinib-induced apoptosis of Bcr-Abl positive human acute leukemia cells. *Blood.* 2003. 101: 3236-3239.
102. FRESNO, M.; JIMÉNEZ, A.; VÁZQUEZ, D.: Inhibition of translation in eukariotic systems by haringtonine. *Eur. J. Biochem.* 1977. 72: 323-330.
103. MARÍN, D.; KAEDA, JS.; ANDREASSON, C.; et al.: Phase I/II trial of adding semisynthetic homoharringtonine in chronic myeloid leukemia patients who have achieved partial or complete cytogenetic response on imatinib. *Cancer.* 2005. 103: 1850-1855.
104. BOCCHIA, L.; GENTILI, S.; ABRUZZESE, F.; et al.: Effect of a p210 multi-peptide vaccine associated with imatinib or interferon in patients with chronic myeloid leukemia and persistent residual disease: a multicentric observational trial. *Lancet.* 2005. 365: 657-662.
105. LI, Z.; QIAO, Y.; LASKA, EJ.; et al.: Combination of imatinib mesylate with autologous leukocyte-derived heat shock protein and chronic myelogenous leukemia. *Clin. Cancer Res.* 2005. 11: 4460-4468.
106. QUAZILBASH, MH.; WIEDER, E.; RÍOS, R.; et al.: Vaccination with PR1 leukemia-associated antigen can induce remission in patients with myeloid leukemia. *Blood.* 2004. 104: 77a (abstract n.º 259).
107. QUINTÁS CARDAMA, A.; KANTARJIAN, H.; CORTÉS, J.: New therapies for chronic myeloid leukemia. In: *Myeloproliferative disorders*. JV Melo & JM Goldman eds. Págs. 165-184.

## VI. Síndrome hipereosinofílico primario o idiopático

1. SILLERO-FERNÁNDEZ, JM.: Pasos adelante en el conocimiento de las eosinofilias. *Atalaya Médica.* Págs. 356-369. Inst. Est. Gien. Jaén, 2005.



2. CHUSID, MJ.; DALE, DC.; WEST, BC; WOLFF, SM.: The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1975. 544: 1-27.
3. GOTLIB, J.; COOLS, J.; MALONE, JM.; et al.: The FIP1L1-PDGF alpha fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia: implications for diagnosis, classification, and management. *Blood*. 2004. 103: 2879-2891.
4. STOVER, EH.; GOTLIB, J.; COOLS, J.; GILLILAND, DG.: Hypereosinophilic syndrome. In: *Myeloproliferative disorders*. JV Melo & JM Goldman, eds. Págs. 236-251. Springer. Berlin-Heidelberg, 2007.
5. BAIN, B.; PIERRE, R.; IMBERT, M.; et al.: Chronic eosinophilic leukemia and hypereosinophilic syndrome. In: ES Jaffe, NL Harris, H Stein & JW Vardiman, eds. *WHO of tumours: tumours of the hematopoietic and lymphoid tissues*. Págs. 29-31. IARC Press. Lyon, 2001.
6. COOLS, J.; DE ANGELO, DJ.; GOTLIB, J.; et al.: A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003. 348: 1201-1214.
7. ROUFOSSE, E.; COGAN, E.; GOLDMAN, JM.: The hypereosinophilic syndrome revisited. *Annu. Rev. Med.* 2003. 54: 169-184.
8. COGAN, E.; SCHANDENE, L.; CRUSIAUX, A.; et al.: Brief report: clonal proliferation of type 2 helper T cells in a man with the hypereosinophilic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1994. 330: 535-538.
9. BRUGNONI, D.; AIRO, P.; TOSONI, C.; et al.: CD3-CD4 + cells with a Th2-like pattern of cytokine production in the peripheral blood of a patient with cutaneous cell lymphoma. *Leukemia*. 1997. 11: 1983-1985.
10. GLEICH, GJ.; SCHROETER, AL.; MARCOUX, JP; et al.: Episodic angioedema associated with eosinophilia. *N. Engl. J. Med.* 310: 1621-1626.
11. COOLS, J.; STOVER, EH.; BOULTON, CL.; et al.: PKC412 overcomes resistance to imatinib in a murine model of FIP1L1-PDGFRalpha-induced myeloproliferative disease. *Cancer Cell*. 2003. 3: 459-469.
12. GLEICH, GJ.; FRIGAS, L.; LEOGERING, DA.: Cytotoxic properties of the major basic protein. *J. Immunol.* 1979. 123: 2925.
13. WARDLAW, AJ.: Eosinophils in the 1990s: new perspectives on the role in health and disease. *Postgrad. Med. J.* 1994. 70: 536-552.
14. DURACK, DT.; SUMI, SM.; KEBANOF, SJ.: Neurotoxicity of human eosinophils. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1979. 76: 1443.
15. SILLERO-FERNÁNDEZ, JM.: Actualidades en asma bronquial. *Anales del Centro Hospitalario Princesa de España*. Vol. XII. Jaén, 1989.
16. FAUCI, AS.; HARLEY, JB.; ROBERTS, WC.; et al.: NIH Conference: The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiologic and therapeutic considerations. *Ann. Intern. Med.* 1982. 91: 78-92.
17. WELLER, PF.; BUBLEY, GJ.: The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood*. 1994. 83: 2759-2779.
18. PITINI, V.; ARRIGO C.; AZZARELLO, D.; et al.: Serum concentration of cardiac Troponin T in patients with hypereosinophilic syndrome treated with imatinib is predictive of adverse outcomes. *Blood*. 102: 3456-3457.
19. PARRILLO, JE.; FAUCI, AS.; WOLFF, SM.: Therapy of the hypereosinophilic syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1978. 89: 167-172.
20. CERETELLI, S.; CAPOCHIANI, E.; VERDONCK, PJ.; et al.: Interferon-alpha in the idiopathic hypereosinophilic syndrome: considerations of five cases. *Ann. Hematol.* 1998. 77: 161-164.

21. YAMADA, O.; KITAHARA, K.; IMAMURA, K.; et al.: Clinical and cytogenetic remission induced by interferon-alpha in a patient with chronic eosinophilic leukemia associated with a unique t(3;9;5) translocation. *An. J. Hematol.* 1998. 58: 137-141.
22. JOHNSTON, AM.; WOODCOCK, BE.: Acute aortic thrombosis despite anticoagulant therapy in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Ann. Thorac. Surg. J. R. Soc. Med.* 1998. 91: 492-493.
23. BASARA, N.; MARKOVA, J.; SCHMETZER, B.; et al.: Chronic eosinophilic leukemia: successful treatment with an unrelated bone marrow transplantation. *Leuk. Lymphoma.* 1998. 32: 189-193.
24. VÁZQUEZ, L.; CABALLERO, D.; CAÑIZO, CD.; et al.: Allogeneic peripheral blood cell transplantation for hypereosinophilic syndrome with myelofibrosis. *Bone Marrow Transplant.* 2000. 25: 217-218.
25. KLION, AD.; ROBYN, J.; AKIN, C.; et al.: Molecular remission and reversal of myelofibrosis in response to imatinib mesylate treatment in patients with myeloproliferative variant of hypereosinophilic syndrome. *Blood.* 2004. 103: 473-478.
26. WALZ, C.; CURTIS, S.; SCHNITTGER, S.; et al.: Transient response to imatinib in a chronic eosinophilic leukemia associated with ins (9;4)(q33;q12;q25) and CKD5RAP2-PDGFRA fusion gene. *Genes Chromosomes Cancer.* 2006. 45: 950-956.
27. KAY, AB.; KLION, AD.: Anti-interleukin-5 therapy for asthma and hypereosinophilic syndrome. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2004. 24: 645-666.

#### VII. Leucemia mielomonocítica crónica

1. GERMING, U.; GATTERMANN, N.; MINNING, H.; et al.: Problems in the classification of CMML-dysplastic versus proliferative type. *Leuk. Res.* 1998. 22: 871-878.
2. VARDIMAN, JW.; HARRIS, NL.; BRUNNING, RD.: The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood.* 2002. 100: 2292-2302.
3. ONIDA F; BERAN, M.: Chronic myelomonocytic leukemia: myeloproliferative variant. *Curr. Hematol. Rep.* 2004. 3: 218-226.
4. AUL, C.; BOWEN, DT.; YOSHIDA, Y.: Pathogenesis, etiology and epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Hematologica.* 1998. 83: 71-86.
5. BENNETT, JM.; CATOVSKY, D.; DANIEL, MT.; et al.: The chronic myeloid leukaemias: guidelines for distinguishing chronic granulocytic, atypical chronic myeloid, and chronic myelomonocytic leukaemia. Proposals by French-American-British Cooperative Leukaemia Group. *Br. J. Haematol.* 1994. 87: 746-754.
6. MASCHEK, H.; GEORGLI, A.; KALOUTSI, V.; et al.: Myelofibrosis in primary myelodysplastic syndromes: a retrospective study of 352 patients. *Eur. J. Haematol.* 1992. 48: 208-214.
7. SAIF, MW.; HOPKINS, JL.; GORE, SD.: Autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma.* 2002. 43: 2083-2092.
8. NÖSSLINGER, T.; REISNER, R.; GRÜNER, H.; et al.: Dysplastic versus proliferative CMML - a retrospective analysis of 91 patients from a single institution. *Leuk. Res.* 2001. 25: 741-747.
9. GERMING, O.; KÜNDGEN, A.; GATTERMANN, N.- Risk assessment in chronic myelomonocytic leukemia (CMML). *Leuk. Lymphoma.* 2004. 45: 1311-1318.
10. BERAN, M.; KANTARJIAN, H.; O'BRIEN, S.; et al.: Topotecan, a topoisomerase I inhibitor, is active in treatment of myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. *Blood.* 1996. 88: 2473-2479.
11. WATTEL, E.; GUERCI, A.; HECQUET, B.; et al.: A randomized trial of hydroxyurea versus VP16 in adult chronic myelomonocytic leukemia. Groupe Français des Myelodysplasies and European CMML Group. *Blood.* 1996. 88: 2480-2487.



12. KAMINSKAS, E.; FARRELL, A.; ABRAHAM, S.; et al.: Approval summary: azacitidine for treatment myelodysplastic syndrome subtypes. *Clin. Cancer Res.* 2005. 11: 3604-3608.
13. MAGNUSSON, MK.; MENDE, KE.; NAKAMURA, R.; et al.: Activity of STI571 in chronic myelomonocytic leukemia with a platelet-derived growth factor beta receptor fusion oncogene. *Blood.* 2002. 100: 1088-1091.
14. ARNOLD, R.; DE WITTE, T.; VAN BIEZEN, A.; et al.: Unrelated bone marrow transplantation in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia: a EBMT survey. European Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998. 21: 1213-1216.
15. KRÖGER, N.; ZABELINA, T.; GUARDIOLA, P.; et al.: Allogeneic stem cell transplantation of adult chronic myelomonocytic leukemia. A report on behalf of the Chronic Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Brit. J. Haematol.* 2002. 118: 67-73.

#### VIII. Leucemia mieloide crónica atípica

1. BENNETT, JM.; CATOVSKY, D.; DANIEL, MT.; et al.: The chronic myeloid leukaemias: guidelines for distinguishing chronic granulocytic, atypical chronic myeloid and chronic myelomonocytic leukaemia. Proposals by French-American British Cooperative Leukaemia Group. *Br. J. Haematol.* 1994. 87: 746-754.
2. VARDIMAN, JW.; IMBERT, M.; PIERRE, R.; et al.: Atypical chronic myeloid leukemia. In: ES Jaffe, NL Harris, H Stein et al., eds. *Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* IARC Press. Lyon (France), 2001.
3. COSTELLO, R.; SAINTY, D.; LAFAGE-POCHITALOFF, M.; et al.: Clinical and biological aspects of Philadelphia-negative/BCR-negative chronic myeloid leukemia. *Leuk. Lymphoma.* 1997. 25: 225-232.
4. HERNÁNDEZ, JM.; DEL CAÑIZO, MC.; CUNEO, A.; et al.: Clinical, hematological and cytogenetic characteristics of atypical chronic myeloid leukemia. *Ann. Oncol.* 2000. 11: 441-444.
5. KURZROCK, R.; BUESO-RAMOS, CE.; KANTARJIAN, H.; et al.: BCR arrangement-negative chronic myelogenous leukemia revisited. *J. Clin. Oncol.* 2001. 19: 2915-2926.

#### IX. Mastocitosis sistémica

1. METCALFE, DD.: Conclusions clinical advances in mastocytosis: an interdisciplinary round table discussion. *J. Clin. Dermatol.* 1991. 96 (Suppl): 64S-65S.
2. KITAMURA, Y.; SHIMADA, M.; HATANACA, K.; et al.: Development of mast cells forms grafted bone marrow cells in irradiated mice. *Nature.* 1997. 268: 442-443.
3. GALLI, SJ.: New concept about the mast cell. *N. Engl. J. Med.* 1993. 328: 257-265.
4. HABERMAN, Y.; ZIV, I.; GORZALCZANY, Y.; et al.: Synaptotagmin (Synt) IX is an essential determinant for protein sorting to secretory granules in mast cells. *Blood.* 2007. 109: 3385-3392.
5. ISHIZAKA, K.; ISHIZAKA, T.: Immunoglobulin E. Biosynthesis and immunological mechanisms of IgE-mediated hypersensitivity. In: *Cellular, Molecular, and Clinical Aspects of Allergic Disorders.* L Gupta & M Good, eds. Plenum Press. N. York, 1979.
6. TIBERIO, G.; BERASATEGUI, JL.; REDONDO, M.; et al.: Mastocitosis sistémica con afectación de piel versus mastocitosis indolente. *An. Med. Int.* 2001. 18: 486-488.
7. ZENEA, A.: Mastocitosis, una rara afección. *Av. Med. Cuba.* 1997. 12: 40-43.
8. HORNY, HP.; PARWARESCH, MR.; LENERT, AK.: Bone marrow findings in systemic mastocytosis. *Human Pathol.* 1985. 16: 808-814.

9. SIEGEL, S.; SADLER, MA.; YOOK, C.; et al.: Systemic mastocytosis with involvement of the pelvis: a radiographic and clinicopathologic study - a case report. *Clin. Imaging.* 1999. 23: 245-248.
10. BEDEIR, A.; JUKIC, DM.; WANG, L.; et al.: Systemic mastocytosis mimicking inflammatory bowel disease. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006. 30: 1478-1482.
11. JAKATE, S.; DEMEO, M.; JOHN, R.; et al.: Mastocytic enterocolitis: increased mucosal mast cells in chronic intractable diarrhea. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2006. 130: 362-367.
12. HORNY, HP.; KAISERLING, E.; CAMPBELL, M.; et al.: Liver findings in generalized mastocytosis. A clinicopathologic study. *Cancer.* 1989. 63: 532-538.
13. TRAVIS, WD.; LY, C.; BERGS, EJ.; et al.: Systemic mast cell. *Medicine.* 1988. 67: 345-368.
14. VALENT, P.; HORNY, Hp.; ESCRIBANO, L.; et al.: Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk. Res.* 2001. 25: 603-625.
15. ESCRIBANO, L.; DÍAZ-AGUSTÍN, C.; BELLAS, C.; et al.: Utility of flow cytometric analysis in the diagnosis and classification of adult mastocytosis. *Leuk. Res.* 2001. 25: 563-570.
16. SOTLAR, K.; HORNY, HP.; SIMONITSCH, I.; et al.: CD25 indicates the neoplastic phenotype of mast cells: a novel immunohistochemical marker for the diagnosis of systemic mastocytosis (SM) in routinely processed bone marrow biopsy specimens. *Am. J. Surg. Pathol.* 2004. 28: 1319-1325.
17. KRAUTH, MT.; AGIS, H.; AICHBERGER, KJ.; et al.: Immunohistochemical detection of histidine decarboxylase in neoplastic mast cells with systemic mastocytosis. *Hum. Pathol.* 2006. 37: 439-447.
18. GARCÍA-MONTERO, AC.; JARA-ACEVEDO, M.; TEODOSIO, C.; et al.: *KIT* mutation in mast cells and other bone marrow hematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. *Blood.* 2006. 108: 2366-2372.
19. LONGLEY, BJ.; METCALFE, DD.; THARP, M.; et al.: Activating and dominant inactivating c-KIT catalytic domain mutations in distinct clinical forms of human mastocytosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999. 96: 1609-1614.
20. SOTLAR, K.; MARAFIOTI, T.; GRIESSER, H.; et al.: Detection of c-kit mutation Asp 816 to Val in microdissected bone marrow infiltrates in a case of systemic mastocytosis associated with myelomonocytic leukemia. *Mol. Pathol.* 2000. 53: 188-193.
21. SWOLLIN, B.; RODJER, S.; ROUPE, G.: Cytogenetic studies in patients with mastocytosis. *Cancer Genet. Cytogenet.* 2000. 120: 131-135.
22. JORDAN, JH.; FRITSCHÉ-POLANZ, R.; SPERR, WR.; et al.: A case of 'smouldering' mastocytosis with high mast cell burden, monoclonal myeloid cells, and C-KIT mutation Asp-816-Val. *Leuk. Res.* 2001. 25: 627-634.
23. POVOA, P.; DUCLA-SOARES, J.; FERNANDES, A.; PALMA-CARLOS, AG.: A case of systemic mastocytosis; therapeutic efficacy of ketotifen. *J. Intern. Med.* 1991. 229: 475-477.
24. GOBELLO, T.; MAZZANTI, C.; SORDI; et al.: Medium- versus high-dose ultraviolet A1 therapy for urticaria pigmentosa: a pilot study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003. 49: 679-684.
25. SCHERNTHANER, GH.; SPANBLOCHL, E.; SPERR, WR.; et al.: Effects of interferon- alpha 2b treatment on ex vivo differentiation of mast cells from circulating progenitor cells in a patient with systemic mastocytosis. *Ann. Hematol.* 2000. 79: 660-666.
26. BEDLOW, AJ.; GHARRIE, S.; HARLAND, CC.: The treatment of urticaria pigmentosa with the frequency-doubled Q-switch Nd: YAG laser. *J. Cutan. Laser Ther.* 2000. 2: 45-47.
27. KUROSAWA, M.; AMANO, H.; KANBE, N.; et al.: Response to cyclosporin and low-dose of methylprednisone in aggressive systemic mastocytosis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999. 103: S412-420.

28. GOTLIB, J.; BERUBÉ, C.; GROWNEY, JD.; et al.: Activity of the tyrosine kinase inhibitor PKC412 in a patient with mast cell leukemia with the D816V *KIT* mutation. *Blood*. 2005. 106: 2865-2870.
29. AKIN, C.; BROCKOW, K.; D'AMBROSIO, C.; et al.: Effects of tyrosine kinase inhibitor STI571 on human mast cells bearing wild-type or mutated c-kit. *Exp. Hematol*. 2003. 31: 686-692.
30. PARDANANI, A.; ELLIOTT, M.; REEDER, T.; et al.: Imatinib for systemic mast-cell disease. *Lancet*. 2003. 362. 535-536.
31. TEFFERI, A.; LI, CY.; BUTTERFIELD, JH.; HOAGLAND, HC.: Treatment of systemic mast-cell disease with cladribine. *N. Engl. J. Med*. 2001. 344: 307-309.

#### X. Leucemia neutrofílica crónica

1. QUINTERO, M.: Leucemia neutrofílica crónica con tetrasomía 8. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2004. 8: 40-44.
2. TUCHI, EL.: A case of splenomegaly with polymorphonuclear hyperleucocytosis. *Am. J. Med. Sci*. 1920. 160: 18-25.
3. KRISHNAN, Y.; SREEDHARAN, PS.; RAMANAN, SG.; SAGAR, TG.: Chronic neutrophilic leukemia: a case report and review of literature. *Indian J. Med. & Paediatr. Oncol*. 2004. 25: 46-48.
4. ELLIOTT, MA.: Chronic neutrophilic leukemia: a contemporary review. *Curr. Hematol. Rep*. 2004. 33: 210-217.
5. WINTROBE, MM.: *Clinical Hematology*. VII ed. Lea & Fibiger. Philadelphia, 1974.
6. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. *Chronic neutrophilic leukemia*. France. 2001: 27-28.
7. HIDALGO, C.; CAMACHO, J.; FERNÁNDEZ, J.; et al.: Leucemia neutrofílica crónica: a propósito de dos casos y revisión de la literatura. *Med. Clin. (Barc)*. 1990. 95: 421-423.
8. NAGUCHI, T.; IKEDA, K.; YAMAMOTO, K.; et al.: Severe bleeding tendency caused by leukemic infiltration and destruction of vascular walls in chronic neutrophilic leukemia. *Int. J. Hematol*. 2002. 74: 437-441.
9. DOTTE, DA.; PRAZANSKI, W.; WONG, D.; et al.: Functional characterization of the cells in chronic neutrophilic leukemia. *Am. J. Hematol*. 1982. 12: 157-165.
10. ACÍN, P.; ROMERO, MJ.; AVELLANEDA, C.; HERNÁNDEZ, L.; GARIJO, JM.: Leucemia granulocítica crónica: el interés del diagnóstico diferencial. *An. Med. Int*. 2002. 19: 3. Carta al director.
11. MEYER, S.; FEREMANS, W.; CANTINIAUX, B.; et al.: Successful alpha 2b interferon therapy for chronic neutrophilic leukemia. *Am. J. Hematol*. 1993. 43: 307-309.
12. PILOTIS, E.; KUTAS, G.; LIPTON, JH.; et al.: Allogeneic bone marrow transplantation in the management of chronic neutrophilic leukemia. *Leuk. Lymphoma*. 43: 2051-2054.