

Los síndromes mieloproliferativos

Manuel López-Hernández*

La Leucemia Crónica Mieloide (LCM), la Policitemia Vera (PV), la Trombocitemia Esencial (TE) y la Metaplasia Mieloide Agnogénica (MMA) son variantes de los llamados colectivamente Síndromes Mieloproliferativos. Se originan por expansión de un precursor hematopoyético pluripotencial que posee ventajas reproductivas sobre la clona normal.^{1,2} En este sentido son neoplasias, aunque la conservación de los precursores hematopoyéticos normales durante largo tiempo les confiere una cronicidad infrecuente en las neoplasias hematológicas.³

A pesar de su benignidad transitoria, los precursores malignos tienen la propiedad de repoblar los órganos hematopoyéticos que fueron activos en la vida fetal. Otra particularidad es el desarrollo de nuevas clonas, sin capacidad de madurar, que derivan en la transformación leucémica de estos síndromes.³

Leucemia crónica mieloides

El más frecuente, y para muchos el más interesante, de los síndromes mieloproliferativos es la LCM. Su fisiopatología tiene un evento genético crucial, la translocación recíproca t(9;22)(q34;q1), también llamada, de manera casi coloquial, cromosoma Phi+. La translocación origina dos nuevos genes: BCR-ABL y el ABL-BCR. El primero es responsable de una proteína quimérica, p210 BCR-L responsable de las alteraciones encontradas en la fase crónica.

Su manejo terapéutico, hasta no hace muchos años, estuvo centrado en el busulfán o hidroxiurea. Estas drogas permiten supervivencia, libre de alteraciones clínicas o hematológicas, iguales o superiores a 3 años. Luego, en forma invariable, se presenta la transformación leucémica con defunción en semanas o meses. En la década de los 80's

se exploró el tratamiento con interferón (IFN); se encontraron remisiones clínicas, hematológicas y, por primera vez, citogenéticas.⁴

Con diferentes estrategias y dosis, el IFN incrementa la duración de la fase crónica. Se ha combinado con busulfán, hidroxiurea y citarabina. La combinación IFN-citarabina tiene remisiones citogenéticas de hasta 50% (remisión completa o parcial).⁵

El trasplante Alogénico de Médula Osea (TMO) ha mostrado extraordinaria eficacia en el tratamiento de la LCM. Es la única forma de tratamiento que ofrece altas probabilidades de curación. Es de elección si se tiene donador compatible y edad <50 años. El Trasplante Autólogo de Médula Osea (AMO), se usa en pacientes sin posibilidad de TMO. Aparentemente la purga *in vivo* (cosecha de células Phi - después de quimioterapia mieloablativa), se asocia con largas remisiones y posibles curaciones.

Actualmente el tratamiento de la LCM cuenta con varias posibilidades y estrategias. Una de tales estrategias es la siguiente⁶: 1) si la mortalidad a un año, asociada con TMO, en el contexto en que el paciente es tratado - edad, compatibilidad del donador, donador no relacionado -, es menor de 20%, el TMO es de elección; 2) si la mortalidad es de 20% a 40%, se ofrece un año de tratamiento con IFN-citarabine; si no hay respuesta citogenética en un año, pasan a TMO. 3) si la mortalidad es superior a 40%, se ofrece un tratamiento experimental: homoharringtonina, decitabine, inhibidores de la tirosina kinasa.

Policitemia vera

La PV es un síndrome mieloproliferativo, segundo en frecuencia, con características bien definidas. Según el Grupo de Estudio de Policitemia Vera (PVSG) los criterios diagnósticos son:

* Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C. San Francisco No. 1626-406 Col. Del Valle C.P. 03100 México, D.F. Tel. 55341856 Te/Fax: 55241112.

A1	> Masa Eritrocitaria 31/35 ml/Kg (mujeres/hombre)
A2	Saturación de O ₂ >91%
A3	Esplenomegalia
B1	Trombocitosis(>400,000/mcl)
B2	Leucocitos (>12,000/mcl)
B3	Fosfatasa Alcalina Leucocitaria (>100)
	B12 sérica >900 pg/ml

El diagnóstico se establece según las siguientes combinaciones: A1 + A2 + A3 o A1 + A2 + cualquier combinación de dos características del grupo B.⁷

Si los enfermos con PV se mantienen sin tratamiento, 50% tiene una supervivencia media de 18 meses. El fallecimiento sucede, principalmente por fenómenos trombóticos.⁸ Este destino se modifica 50% de defunciones, en 3.5 años, si se usan flebotomías. El uso de tratamiento mielosupresor, principalmente P fosfato radioactivo y clorambucil, se ha relacionado con leucemogénesis a largo plazo. Sin embargo, los mielosupresores tienen repercusiones muy favorables en el tratamiento de la PV: mejoría de las alteraciones hemáticas, reducción de eventos trombóticos y control de las visceromegalias. A partir de un estudio realizado por el PVSG,⁹ diseñado para conocer la eficacia de la hidróxiurea, este compuesto ha llegado a ser el más usado de todos los antimieloproliferativos. Generalmente se combina con flebotomías y ha reducido, en forma importante, la incidencia de trombosis. En un seguimiento de 9 a 15 años, en el grupo de pacientes tratados con hidróxiurea la incidencia de transformación leucémica fue de 5.9% vs 1.5% en quienes el manejo fue sólo con flebotomía (p no significativa).¹⁰

El interferon alfa es útil en el tratamiento de la PV.¹¹ Como en LCM, la dosis ideal no está definida. Aparentemente 3'000'000 u SC, tres veces por semana es conveniente, por lo menos al principio del tratamiento. El costo y las reacciones colaterales son, a veces, limitantes de trascendencia.

Trombocitemia esencial

El PVSG establece como criterio diagnóstico, para la TE: *trombocitosis no reactiva* > 600'000/mcl, hierro mielolde normal (ferritina sérica normal), *masa eritrocitaria* normal y Phi negativo. Recomiendan estudios moleculares para excluir un *cariotipo nor-*

mal con BCR/ABL oculta. La enfermedad, más frecuente en mujeres, tiene mayor frecuencia de presentación después de los 60 años.

Puede transformarse en PV, MMA o L Aguda No Linfoblástica, con frecuencia de 2.7% a 1.4%.¹² En la mayoría de las revisiones, el tiempo en que la conversión sucede es de 2 a 16 años. La conversión se ha encontrado en pacientes que recibieron, o no, terapia antiproliferativa. En atención a la frecuencia y gravedad de eventos trombóticos o hemorrágicos, se han definido los siguientes grupos de riesgo:

Grupo	características
Riesgo bajo	<60 años Sin historia de trombosis Plaquetas < 1'500'000/mcl Sin obesidad ni tabaquismo
Riesgo alto	>60 años Historia de trombosis
Riesgo intermedio	Ninguno de los anteriores

El uso de antiproliferativos se reserva, preponderantemente, a los pacientes de alto riesgo. La drogas más usadas son la hidróxiurea y el interferón alfa. El control de la trombocitosis parece ser el mejor método para impedir fenómenos trombóticos. Cuando la hidróxiurea se usa sola, la incidencia de leucemia aguda, asociada a la TE es de 0 a 5%, después de usarse durante una media de 8 años.¹³

Metaplasia mieloide agnogénica

Es un trastorno mieloproliferativo crónico, caracterizado por fibrosis mieloide, esplenomegalia, leucoeritroblastemia y hematopoyesis extramieloide. Es la condición menos frecuente de todos los síndromes mieloproliferativos. Tiene mayor incidencia después de los 60 años.

Se informa que la supervivencia va de 4 a 5 años.¹⁴ El tratamiento se orienta a controlar los síntomas y reducir las citopenias. Las frecuentes transfusiones hacen necesaria la administración de quelantes del Fe en relación a la hemosiderosis secundaria. La anemia puede mejorar con corticoides y andrógenos. Las molestias y compli-

caciones de gran esplenomegalia son susceptibles de mejoría con la hidróxiurea, esplenectomía o radioterapia. El tratamiento con interferon alfa ofrece resultado controvertidos.^{15,16}

Los únicos casos de curación se han obtenido con trasplante de células hematopoyéticas progenitoras. Los casos son pocos, en atención a lo poco frecuentes de la enfermedad y a la edad en que se presenta.

También se ha usado autotrasplante el que, por lo menos disminuye la mielofibrosis, esplenomegalia y la metaplasia. Hasta ahora son pocos los casos así manejados. En una modalidad de trasplante autólogo se ha usado legrado manual de la cavidad mieloide en un intento de modificar el microambiente y recuperar la hematopoyesis intramieloide.^{16,17}

Referencias

1. **Gitbert HS.** The spectrum of myeloproliferative disorders. *Med Clin North Am* 1973;57:355.
2. **Fialkow PJ, Denman AM, Singer J.** Human myeloproliferative disorders: clonal origin in pluripotential stem cells, pag 131. Clarkson B, Marks PA, Till JE (Editors): Differentiation of normal and neoplastic Hematopoietic cells. Cold Spring Harbor, NY 1978.
3. **Wiernik PH, Canellos GP, Kyle RA, Schiffer C.** Neoplastic diseases of the blood. Churchill Livingstone, NY 1991.
4. **Kantarjian H, Deisseroth A, Kurzrock R, Estrov Z, Talpaz M.** Chronic myelogenous leukemia: A concise update. *Blood* 82,1993;82:691.
5. **Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL et al.** Treatment of Philadelphia chromosome positive early chronic phase of chronic myelogenous leukemia with daily doses of interferon alpha and low dose citarabine. *J Clin Oncol* 1999;17:284.
6. **Kantarjian HM, Talpaz M.** Interferon alpha plus low-dose citarabine and other promising treatment modalities for chronic myelogenous leukemia. American Society of Hematology, Education Program Book 1999.
7. **Frutchman SM, Prehal JT, Schafer AI.** Myeloproliferative disorders. American Society of Hematology. Education Program Book 1998.
8. **Chievitz E, Thiede T.** Complications and causes of death in polycythemia vera. *Acta Med Scand* 1962;172:513.
9. **Donovan PB, Kaplan ME, Goldberg JD, Tatarsky I, Najean Y, Silberstein EB, Knospe WH, Lazlo J, Mack KI, Berk PB, Wasserman LI.** Treatment of polycythemia vera with hidroxyurea. *Am J Hematol* 1984;17:329.
10. **Frutchman SM, Mack K, Kaplan M, Peterson P, Berck PD, Wasserman LR.** From efficacy to safety: A PVSG report on hidroxiurea in patients with polycythemia vera. *Semin Hematol* 1997;34:17.
11. **Silver RT.** A new treatment for polycythemia vera: Recombinant interferon alpha. *Blood* 1990;76:664.
12. **Tefferi A, Fonseca F, Pereira DL, Hoagland HC.** A long-term study of young women with essential thrombocythemia. *Am J Med* (for publication).
13. **Sterkers Y, Preudhomme C, Lai JL.** Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocythemia treated with hidroxyurea: high proportion of cases with 17p deletion. *Blood* 1998;91:616.
14. **Tafferri A, Silverstein MN, Noel P.** Agnogenic myeloid metaplasia. *Semin Oncol* 1995;22:327.
15. **Reilly JT.** Idiopathic myelofibrosis: pathogenesis, natural history and management *Blood* 1997;11:233.
16. **Gilbert HS.** Long term treatment of myeloproliferative disease with interferonb. *Cancer* 1998; 83:1205.
17. **Anderson JE.** what is the role for transplantation or experimental therapy in agnogenic myeloid metaplasia? American Society of Hematology. Education Program Book 1999.