



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín del Hospital Clínico para sus graduados en provincia**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de Ciencias Médicas**. Este tiene el propósito de evidenciar la evolución del contenido y poner a disposición de nuestra audiencia documentos académicos originales que han impulsado nuestra revista actual, sin embargo, no necesariamente representa a la línea editorial de la publicación hoy en día.

LOS SINDROMES MIELOPROLIFERATIVOS¿ UN SINDROME O ENTIDADES NOSOLOGICAS ?

Dr. Rolando González A.

INTRODUCCION

Según dicen las publicaciones, a fines del siglo pasado y comienzos del presente hubo una gran moda por describir nuevas entidades clínicas, basados en la forma de presentación de la enfermedad.

En esta época se describió la Policitemia Vera (P.V.), la Leucemia Mieloide Crónica (L.M.C.) y la Mielofibrosis con Metaplasia Mieloide (M.F. con M.M.).

Desde su descripción se vió que compartían rasgos comunes a dos o tres de ellas. No son entidades clínicas en que pueda delimitarse bien el compromiso medular ni extramedular; por el contrario, el grado variable de alteración en intensidad de las diferentes series hematopoyéticas hace que frente al caso individual haya seria dificultad en precisar el diagnóstico.

Designaré con el nombre de formas de transición a aquéllas que son difíciles de clasificar dentro de los tres miembros del síndrome. Por transformación me referiré al hecho de que una forma clínica varía en sus manifestaciones clínicas y de laboratorio de tal modo que se modifica el diagnóstico, por ejemplo, P.V. a M.F.

Este compartir síntomas y signos, junto con la ausencia de elementos patognomónicos, al menos hasta hace poco tiempo, es lo que puede haber llevado a error diagnóstico y a una falsa sensación de transformación entre una forma y otra. Por otra parte, el uso de tratamientos mutagénicos como la radioterapia, el p^{32} y la quimioterapia, alteran el curso natural de la enfermedad, dificultando la interpretación de la evolución del cuadro clínico.

A modo de ejemplo de la dificultad que ha habido en la interpretación de los hechos clínicos y anatómopatológicos, citaré la publicación de la Dra. Janet Vaughan en 1939. Se refiere a la anatomía patológica de dos casos que originalmente fueron rotulados como leucemia mielóide, basado en la gran esplenomegalia y la leucocitosis; según la autora, la presencia de anemia y eritroblastos en sangre periférica hace más probable el diagnóstico de anemia leucoeritroblástica con mieloesclerosis.

Compara los elementos de su publicación con los de otras que han sido denominados: anemia mielóide esplénica, eritroleucemia, mielosis aleucémica, esplenomegalia mieloptísica, mieloesclerosis, mielosis con osteoesclerosis y mieloesclerosis asociada a cuadro leucémico. "El cuadro clínico de todos estos casos aparece razonablemente constante. Hay marcada esplenomegalia, con hepatomegalia asociada de grado variable, sin crecimiento glandular. El frotis sanguíneo suele ser de tipo leucoeritroblástico, pero puede mostrar solamente anemia severa." El cuadro de leucemia mielóide típico es raro y puede haber policitemia inicial. Suele haber esclerosis de la médula". Concluye que: "la evidencia actual sugiere que los casos analizados pueden ser vistos, como ejemplo de la misma displasia subyacente".

En 1950, Rosenthal describe cuatro entidades que tendrían su etiopatogenia en el compromiso de la célula

mesenquimática multipotencial. Estos son P.R.V., M.F., L.M.C., y Trombocitosis.

Fué Dameshek quien en 1951 los llamó por primera vez Síndromes Mieloproliferativos.

"La evidencia apunta a que las células de la médula proliferan en masa más que como elementos aislados. Aunque nos hemos acostumbrado a que entidades como la L.M.C. y la P.V. representan proliferaciones puras de uno u otro tipo celular, es necesaria una revisión de este concepto".

Así, a modo de ejemplo:

- a) La L.M.C. se acompaña de algún grado de eritrocitosis y trombocitosis, incluso pueden haber megakariocitos en sangre periférica.
- b) En la P.V., en sangre periférica suele haber una panmielosis, mientras que la médula tiene una hiper celularidad generalizada frecuentemente denominada por gran aumento de megakariocitos. Otras tienen leucocitosis de hasta 100.000, con mielocitos en sangre periférica.

"Al examinar estos síndromes que se originan en la médula, es difícil delimitar líneas claras o definidas por las muchas "formas de transición" existentes. La P.V. es una panmielopatía con variantes que no pueden ser distinguidas de la L.M.C. o M.M. El diagnóstico entre algunos casos de L.M.C. y M.M. es un problema de gusto. No se sabe qué valor darle a la trombocitemia marcada. ¿ Es una leucemia megakariocítica ? o son variantes de la P.V. o L.M.C. ?

Es posible que estas diversas condiciones sean manifestaciones de grados de actividad proliferativa de las células de la médula, tal vez secundario a un estímulo desconocido.

Desde el punto de vista conceptual, la existencia de síndromes que afecten a las diferentes series hematopoyéticas exige la presencia de una célula troncal común. La alternativa es suponer que el daño se produce al unísono en células que ya se han diferenciado hacia la serie blanca, roja y megakariocítica. Esta segunda alternativa es mucho más improbable que suponer el comienzo de la enfermedad en una célula indiferenciada.

Sólo en 1961 se iniciaron los trabajos destinados a demostrar la existencia de una célula mesenquimática multipotencial.

De especial interés es la publicación de Till y Mc. Culloch "Medición directa de la sensibilidad a radiaciones que tienen las células normales de médula de rata".

El experimento se basa en que la inyección e.v. de un número adecuado de células medulares de rata normal a un huésped de la misma especie, fuertemente irradiado, lleva a la formación de colonias de células proliferantes en el bazo del huésped. El receptor o huésped se somete a irradiación total supraletal (950 rads) para destruir la capacidad de proliferación de sus células, con lo cual uno se asegura que las colonias de células que se desarrollan en su bazo se originan de las células inyectadas posterior a la irradiación.

El trabajo está dirigido a ver en qué forma la radioactividad modifica las células que serán inyectadas. Para ello se preparan suspensiones de células de médula normal, en las cuales se conoce el número de células/mm³, se colocan en tubos separados y se les somete a diferente cantidad de radiación. Se inyectan en el huésped irradiado, al que se sacrifica al décimo día y se examina su bazo.

Se observan los siguientes hechos :

1. Hay una relación lineal entre el número de células inyectadas y las colonias que se forman en el bazo. Define lo que llama "Colony Forming Units" por 10^5 células inyectadas.
2. El número de C.F.V. disminuye a mayor radiación de las células transplantadas.
3. En cada nódulo hay células de las diferentes series hematopoyéticas.

A uno le da la impresión que en la mente de los autores no había la menor preocupación en tratar de demostrar existencia de una célula troncal pluripotencial.

Pero de la descripción histológica de las colonias quedan dos alternativas:

- a) Las colonias nacen de grupos de células y en estos grupos hay células de las diferentes series.
- b) Las colonias nacen de una célula, la que tiene capacidad de diferenciarse hacia las diferentes series.

En 1963, Becker, usando el mismo modelo experimental, demostró que las colonias esplénicas así formadas tienen origen clonal, es decir, se forman a partir de una célula.

Irradió las células dadoras con dosis suficiente como para generar aberraciones cromosómicas importantes, pero que mantuvieran su capacidad de multiplicarse. Si una de ellas llegara a generar un clono, la anomalía cromosómica sería persistente y reconocible. La probabilidad de que la irradiación produzca la misma aberración en dos o más células es casi nula.

Estudió el kariotipo de 42 colonias en 36 animales; 4 de ellas tenían un kariotipo claramente anormal,

el que se repetía para las células de la misma colonia.

De este modo quedó demostrado que algunas células de la médula de rata son pluripotenciales.

Poco antes, Nowell, estudiando el kariotipo de células cultivadas de sangre periférica de enfermos con L.M.C., encontró que un cromosoma pequeño reemplazaba a un autosoma. A esto es lo que luego se determinó cromosoma Philadelphia.

La ocurrencia de esta alteración cromosómica fue usada por Rastrick para demostrar precursores comunes de la serie roja y granulocítica.

El cromosoma pH_1 se encuentra en granulocitos. No es posible encontrarlo en los eritrocitos, pues no tienen núcleo, de modo que era necesario demostrar el cromosoma pH_1 en precursores de la serie roja.

Para ello se basó en dos conceptos:

1. El Fe sólo es captado por los precursores de la serie roja.
2. La autorradiografía permite identificar a las células que captan Fe.

Los trabajos analizados, entre otros, han dado el mayor fundamento a la existencia de un precursor común multipotencial, cuya alteración explicaría la existencia de "síndromes mieloproliferativos". Irónicamente, los mismos trabajos han sembrado la duda de la validez de considerar los S.M.P. como un espectro de condiciones interrelacionadas.

Así se ha visto que el cromosoma pH_1 es exclusivo de la L.M.C. Se han encontrado otras alteraciones cromosómicas en los otros miembros del grupo, pero que no guardan un pattern constante.

Las fosfatasas alcalinas de los granulocitos (FAG) están disminuídas en un 92% de las L.M.C. y disminuídas en un 91% de la P.V. no tratada. Al tratar la L.M.C., las F.A.G. se normalizan, mientras que en la P.V. no se modifican.

Desde el punto de vista clínico, Glasser publicó una extensísima revisión de lo publicado y de su experiencia en 15 años para evaluar la verdadera transformación de los S.M.P. de uno en otro.

El autor deja en claro que la principal limitación es la falta de certidumbre diagnóstica por la ausencia de elementos patognomónicos, con excepción del cromosoma pH en la L.M.C., elemento que por lo demás está en fase de evaluación.

Concluye que no hay transformación entre los 3 principales miembros de este grupo, con dos excepciones:

1. P.V. a M.F. con M.M. Esto ocurre con cierta frecuencia, aunque en realidad hay sólo dos casos publicados en 1938 y 1939, en que no medió irradiación ni quimioterapia. Por otra parte, no está demostrado que la M.F. de la P.V. sea lo mismo que la M.F., llamada idiopática o agnogénica.
2. L.M.C. a M.F. Si bien está descrito, su evaluación es difícil, pues la L.M.C. suele evolucionar con algún grado de M.F. Muchos de los casos publicados han sido irradiados y la M.M. no está bien documentada.

En los 44 enfermos estudiados por Glasser no hubo ninguna transformación a M.F. con M.M. o P.V.

Nuevamente no está claro que esta M.F., que acompaña a la L.M.C., sea lo mismo que la idiopática.

Según Glasser, si las transformaciones son necesarias para considerar estos desórdenes como parte de una enfermedad, uno debe concluir que la evidencia se oponé.

Puede ser que la sobreposición de los cuadros clínicos sea consecuencia de la monotonía de respuesta medular.