



Acta Medica Colombiana

ISSN: 0120-2448

Asociacion Colombiana de Medicina Interna

Jiménez, S. I.

Neoplasias mieloproliferativas. De la clínica a la biología molecular
Acta Medica Colombiana, vol. 42, núm. 1, 2017, Enero-Marzo, pp. 15-17
Asociacion Colombiana de Medicina Interna

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=163168072003>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

UAEH  redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

S. I. JIMÉNEZ

Neoplasias mieloproliferativas

De la clínica a la biología molecular

Myeloproliferative neoplasms

From clinic to molecular biology

Las neoplasias mieloproliferativas (NMPs), son hemopatías clonales crónicas de la línea mieloide cuya anomalía se presenta a nivel de la célula madre hematopoyética en la médula ósea, llevando a una proliferación excesiva, expansión y acumulo de células mieloides sin bloqueo de la maduración o la función y se denominan de acuerdo con la línea predominante en la proliferación neoplásica ya sea eritroide, granulocítica o plaquetaria. El grado de expansión es variable a nivel de médula ósea (MO), sangre periférica y tejidos (1-3).

Históricamente, la leucemia mieloide crónica (LMC) fue descrita de 1839 a 1845 por Alfred Donné, John Hughes y Robert Virchow. La mielofibrosis primitiva (MFP) por Gustav Heuck en 1879; Luis Henry Vaquez en unión con William Osler describieron por primera vez un caso de Policitemia Vera (PV) en 1892 y la trombocitemia esencial (TE) fue descrita por Emil Epstein y Alfred Goedel en 1934. El término síndrome mieloproliferativo (SMP) fue propuesto por primera vez por el hematólogo Americano William Dameshek en 1951, quien describió las semejanzas de estas entidades en la evolución clínica (4, 5). Una vez conocido el cromosoma Filadelfia en 1960, denominado así por los científicos Peter Noweel y David Hungerford por la localización geográfica de sus institutos de trabajo, se consideró aparte la leucemia mieloide crónica (LMC). La caracterización de la anomalía molecular del cromosoma Filadelfia en la LMC, la traslocación BCR-ABL fue hecha por Janet Rowley en 1973, y progresivamente se logró establecer que la fusión de ABL cuya actividad en estado natural implica regulación de la proliferación, adherencia y apoptosis se descontrola al fusionarse con el BCR (6). Se confirmó así la separación de la LMC de las neoplasias BCR-ABL negativas clásicas.

Las neoplasias BCR-ABL negativas son: la policitemia vera (PV), la trombocitemia esencial (TE) y la mielofibrosis primaria (MFP) y con la identificación de la mutación

de la quinasa Janus 2 (JAK2) en el 2005 se confirmó su carácter clonal (7), siendo incluidas en la clasificación de las hemopatías malignas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2008 como neoplasias mieloproliferativas (NMPs), integrando así los criterios morfológicos—grado de celularidad y fibrosis— en la médula ósea (MO) con criterios hematológicos, moleculares y clínicos para su diagnóstico (8). En este número de Acta Médica Colombiana, se presenta uno de los primeros artículos descriptivos más completos de las neoplasias mieloproliferativas en nuestro medio (9).

La incidencia estimada en Europa es de 0.4-2.8 x 100 000 por año para la PV, de 0.38-1.7 x 100 000 por año para la TE y de 0.1-1 x 100 000 por año para la MFP. Hay pocos datos de la prevalencia posiblemente por diagnósticos tempranos y por la tendencia a una sobrevida prolongada en la PV y TE (8). Globalmente, la PV es la más común de los NMPs con una incidencia de 2 en 100 000 personas y el promedio de edad es de 60 años con predominio en hombres, la TE ocurre con una incidencia de 1.5-2.5 casos por 100 000 personas por año, la mayoría de casos después de los 50 años y predomina en mujeres, en tanto que la MFP es la más infrecuente con incidencia anual de 0.2-1.5 casos por 100 000 personas por año y 70% de casos se diagnostica después de los 70 años (11).

Las manifestaciones clínicas de la PV y TE son similares, se caracterizan por un alto riesgo de trombosis, hemorragia, posibilidad de evolución hacia mielofibrosis (MF), en algunos casos hacia leucemia mieloide aguda (LMA) y muy raro hacia mielodisplasia (SMD). La expectativa de vida se reduce en pacientes con PV de alto riesgo y con los tratamientos actuales la mediana de sobrevida es de 10.9 años y aun para las TE de bajo riesgo unos investigadores informan una relación estandarizada de mortalidad de uno aunque otros sugieren que pacientes jóvenes acu-

Ver artículo: página 35

Dra. Sara Inés Jiménez Sanguino:
Hematología y Oncología Clínica,
Clínica FOSCAL-UNAB. Banco de
Sangre Higuera-Escalante. Bucaramanga (Colombia).
Correspondencia. Dra. Sara Inés
Jiménez Sanguino
E-mail : saris1960@yahoo.com

mulan mayor riesgo de transformación como resultado de una duración más prolongada de la enfermedad. La PV y TE se manejan con aspirina, flebotomías, uso selectivo de hidroxycarbamida-hydra, interferón alfa (IFNa) o anagrelide (5).

Las terapias de primera línea permanecen subóptimas con riesgo de trombosis, sangrado y/o transformación. A pesar del manejo en la PV de alto riesgo, el riesgo residual de trombosis es 2.93 por 100 pacientes por año con riesgo de evolución hacia MF del 6, 14 y 26% y de LMA de 2, 5 y 10% a 10, 15 y 20 años respectivamente. Se recomienda para estos pacientes un hematocrito menor o igual a 0.45 (5).

La MFP se asocia con mayor sintomatología por el volumen tumoral y mayor compromiso de la calidad de vida de los pacientes con un peor pronóstico. En 1131 pacientes consecutivos con MFP diagnosticados entre 1980 y 2007 incluidos en el desarrollo del Sistema de Score Pronóstico Internacional (IPSS), la mediana de sobrevida fue de 5.7 años y la estratificación de acuerdo al periodo de diagnóstico mostró mejoría de sobrevida sólo en los pacientes de bajo riesgo y con mejor cuidado de soporte. El IPSS permite tomar decisiones acerca de trasplante alogénico de células hematopoyéticas (HSCT) única alternativa potencialmente curativa pero con un alto grado de mortalidad relacionada con trasplante en estos casos y no es útil respecto a otro manejo (5).

En la PV los hallazgos histopatológicos clásicos en MO son un aumento de la celularidad establecida para la edad, debido a una proliferación variable de precursores eritroides, granulocíticos y de megacariocitos (panmielosis), puede haber un grado menor de fibrosis reticular, muy raro grado 2. En la TE la celularidad puede estar normal o ligeramente elevada y no hay desviación izquierda en la maduración de la línea granulocítica, si hay franca panmielosis es más sugestivo de PV, los megacariocitos están aumentados en número y con distribución difusa, en algunas áreas con nidos, con citoplasma maduro en la mayoría, no hay aumento sustancial de fibras de reticulina y esto la diferencia de la MFP prefibrótica. En la MFP puede haber hiper celularidad inicial con proliferación prominente de granulocitos y megacariocitos y reducción de precursores eritroides, se tiene gran atípia celular en los megacariocitos y localización

anormal paraendosteal, en fases más avanzadas de fibro-otosclerosis se tiene un depósito de reticulina grado 2, aparición de bandas de colágeno y formación de hueso, con hipo celularidad y mielopoyesis extramedular (8).

La patogénesis de las NMPs se caracteriza por mutaciones genéticas recurrentes, desconocidas hasta el 2005 cuando se describió la mutación del gen codificador del Janus quinasa 2 (JAK2), esta mutación consiste en el cambio de una guanina por una timidina en el nucleótido 1849 que está localizado en el exon 14 del JAK2 y resulta en el cambio del aminoácido 617 una valina, por una fenilalanina: JAK2V617F. La proteína JAK2 es una cinasa que forma parte de la transducción de señales que utilizan los receptores de citoquinas tipo I como la eritropoyetina (EPO), el factor de crecimiento de granulocitos (G-CSF), factor de crecimiento de granulocitos y monocitos (GM-CSF) y la trombopoyetina (TPO) y su mutación conlleva la pérdida de su autorregulación, con un estímulo continuo para la transducción de estímulos hacia el interior de la célula hematopoyética y efecto anti-apoptosis. Esto fue confirmado en modelos celulares *in vitro* con proliferación celular sin estímulo y en modelos animales murinos con la producción de policitemia primitiva y mielofibrosis (11, 12).

La mutación JAK2 V617F, está presente en más de 95% de pacientes con PV y 60% de los casos de TE y de MFP. Las mutaciones del JAK en el exon 12, menos frecuente, puede conllevar a mielofibrosis secundaria. De 3-5% de TE y 5-8% de MFP tienen mutaciones en el gen que codifica el receptor de trombopoyetina o *mieloproliferative leukemia virus oncogene* (MPL). Hacia finales del 2013 se encontró que 60-80% de pacientes con TE y MFP no mutados para JAK2 y MPL mostraban la mutación del exon 9 del gen de la calreticulina (CALR), con expansión aberrante y preferencial de la línea megacariocítica, confirmando en modelos animales una forma de trombocitemia que progresa a mielofibrosis (12). Esta nueva mutación está incluida en la clasificación de las NMPs de la OMS del 2016 (13).

Con base en el conocimiento de estas mutaciones se han intentando nuevas terapias, se tiene el inhibidor del JAK1/JAK2 ruxolitinib que ha sido evaluado en varios estudios permitiendo la reducción de volumen de la esplenomegalia mejorando síntomas y calidad de vida, pero no se ha demostrado mejoría

de la sobrevida global para este grupo de pacientes. Están en curso múltiples estudios que han determinado nuevas mutaciones y buscan encontrar con esto un cambio similar al que significó el manejo y el pronóstico de la LMC clásica la síntesis de inhibidores de tirosinquinasa que actúan bloqueando los cambios determinados por la activación del oncogen BCR-ABL (5).

Referencias

1. **Blessés C, Cervantes F.** Manual de Recomendaciones en Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas .Grupo Español de Neoplasias Mieloproliferativas Filadelfia Negativas (GEMFIN) 2014.
2. **Randolph T.** Myeloproliferative Neoplasms in Rodak's Hematology. Fifth Ed 2016 Canada.561-590.
3. **Ugo V, Lanotto JC.** Les syndromes myeloproliferatifs: diagnostic,classification, marqueurs moléculaires, pronostic,complications et indications thérapeutiques..mt 2012;18(2) :108-24 doi: 10.1684/met.2012.0361
4. **Chomel JC, Sorel N, Mayeur-Rosse C, Turhan AG.** Les syndromes Myeloproliferatives. Immunol anal biol spec(2009),doi 10.1016/j.immbio.2008.10.07
5. **Vannucchi A, Harrison CI.** Emerging treatments for classical myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2017. 129(6):693-703
6. **Artigas CG, Melo A, Roq J, Quijada I, Vittini C, Cabrera M, Risueño C.** Transcripts de fusión del gen BCR/ABL en pacientes con leucemia mieloide crónica. *Int J. Morphol.*, 21(3) 205-209,2003
7. **McLornan D, Percy M, McMulin MF.** JAK2V617F A Single Mutation in the Myeloproliferative Group of Disorders. *Usher Med J* 2006. 75(2) 112-119.
8. **Vannucchi A, Barbui T, Cervantes F, Harrison C, Kiladjan J, Kroger N, Thiel J, Buske C.** ESMO Guidelines Committee. Annals of Oncology 26(Suppl 5)v85-v99. 2015.
9. **Abello V, Saavedra D, Quintero M, Lobaton JF, Sossa C, Lopera D, Quintero G, Romero R, Espinosa D, Peña A, Solano MH, Casas C.** Descripción de las características clínicas de las neoplasias mieloproliferativas crónicas, primer reporte del registro colombiano. *Acta Med Colomb* 2017; 41: 35-41.
10. **Ansstas G.** Myeloproliferative Disorders. In the Washington manual of hematology and oncology subspecialty consult. Third Ed. 2012. 153-174.
11. **Vainchenker W, Karlovic R.** Genétic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2017; 129 (6):667-679.
12. **Tefferi A, Barbui T.** Polycythemia vera and essential thrombocythemia : 2015 update on diagnosis,Risk-stratification and management. American Journal of Hematology 2015; 90(2): 163-173.
13. **Arber D, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz M, Le Beau M, Bloomfield C, Cazzola M, Vardiman J.** The 2016 revision to the World Health Organization classification of myéloide neoplasms and acute leukemia. *Blood*.2016;127(20):2391-2405.