

# Historia natural y fisiopatología de la metaplasia mieloide

Mario C. Aggio, Elena J. Galíndez

*Cátedra de Fisiología Humana y Laboratorio de Histología Animal. Departamento de Biología, Universidad Nacional del Sur*

*Dirección Postal: Lavalle 259, 8000 Bahía Blanca Tel/Fax 091 555600*



REVISION

HEMATOLOGIA, Vol. 1 N° 2: 41-49  
Mayo - Agosto, 1997

## INTRODUCCION

Metaplasia es un cambio reversible por el cual una célula de tipo adulto es sustituida por otra célula, también adulta pero diferente<sup>1</sup>. La metaplasia puede representar una sustitución adaptativa (como la transformación escamosa en el tracto respiratorio sometido a agentes irritantes), pero en muchas ocasiones su papel funcional es discutible o directamente no existe.

La hemopoyesis de los vertebrados superiores comprende dos compartimientos básicos<sup>2,3</sup>: el sistema linfático (timo, bazo, ganglios linfáticos y tejidos accesorios), encargado de producir células inmuno-competentes, y el sistema mieloide, recluido en la médula ósea y elaborador de granulocitos, monocitos, eritrocitos y plaquetas. Esta separación anatómica y funcional, generalmente bien definida en los individuos adultos, es casi inexistente en el embrión y en el feto, donde la linfopoyesis y la mielopoyesis se funden en el "complejo linfomieloide" que asienta sucesivamente en diversos órganos<sup>2,3</sup>.

En esta revisión, los términos hemopoyesis y mielopoyesis no se usarán indistintamente, puesto que no son sinónimos: se distingue hemopoyesis (abarcativa de todas las líneas) de linfopoyesis y mielopoyesis (restringidas a algunas de ellas). La metaplasia mieloide en el humano adulto, definida aquí como la presencia de células de las líneas megacarioblástica, eritroblástica y mielomonoblástica (una de ellas, dos o todas) fuera de la médula ósea, tiene algunas características particulares, a veces curiosas y hasta enigmáticas: reversión hacia la situación fetal, mecanismos no siempre claros, significado funcional dudoso y, localizaciones inespera-

das. La información y las ideas que nos ofrecen la embriología, la anatomía y fisiología comparadas y los nuevos conceptos sobre el proceso de la hemopoyesis pueden ayudar a transparentar algunos de estos cambios fisiopatológicos.

## MECANISMOS BASICOS DE LA HEMOPOYESIS

Los órganos hemopoyéticos están constituidos por las células específicas en sus distintos estadios de desarrollo y por el soporte que las contiene, denominado genéricamente "estroma hemopoyético". Para la mielopoyesis, este término se aplica básicamente al almacén osteofibroso de la médula ósea<sup>4</sup>, incluyéndose también en él a macrófagos, células adiposas, elementos del endotelio y fibras<sup>5,6,7</sup>. El estroma está bien definido solamente en los mamíferos, mientras que para el resto de los vertebrados la información es muy escasa<sup>8</sup>.

La hemopoyesis consiste básicamente en la conversión de las células-tronco ("stem cells" en la terminología inglesa) en elementos funcionales especializados, terminales, incapaces de dividirse<sup>9,10,11</sup>. Incluye una serie de pasos irreversibles, que empiezan con la adopción de un camino unidireccional a través del cual cada célula será constantemente guiada, y terminan con la salida hacia la circulación de los productos finales, cada uno de los cuales tiene una vida media definida (y determinada por senescencia como en los eritrocitos, o por consumo funcional, como en los granulocitos). Los egresos del sistema son reemplazados por entradas iguales merced a mecanismos de retroalimentación cuidadosamente regu-

lados<sup>9</sup>. Se distinguen en la hemopoyesis: migración, nidación, compromiso, diferenciación y proliferación<sup>9, 10, 11</sup>.

Las células-tronco, que conforman menos del 1% de la celularidad medular, circulan libremente por la sangre desde un órgano a otro (como se demostró hace más de 30 años en el clásico experimento de Till y McCulloch)<sup>12</sup>, tanto durante la recuperación post-irradiación o quimioterapia como en organismos normales<sup>13</sup> (Figura 1).

Cuando la célula-tronco encuentra un lugar que le brinda condiciones adecuadas, se asienta. Este fenómeno está íntimamente relacionado con su entorno inmediato ("microambiente")<sup>9, 14, 15, 16, 17</sup> (Figura 2), si bien los factores responsables de esta nidación no se conocen bien todavía.

A continuación tiene lugar el fenómeno de compromiso, por el cual la célula adopta una línea de desarrollo (hacia la eritropoyesis, la monocito-granulopoyesis o la megacariocitopoyesis) que ya no aban-

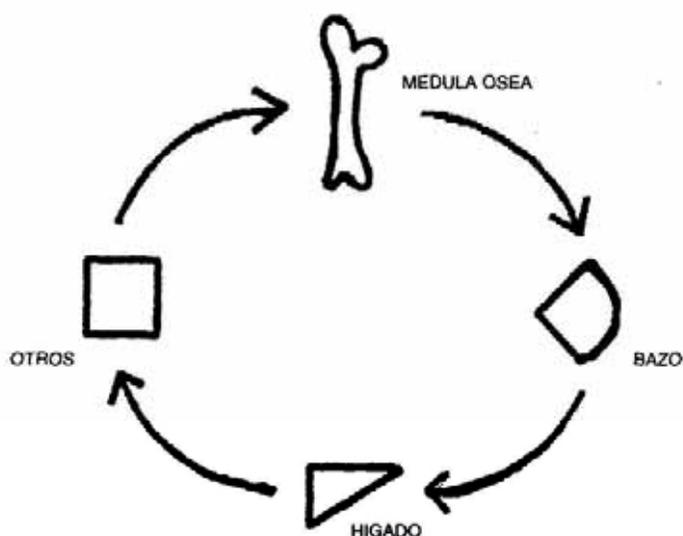


Figura 1.- Migración de las células-tronco (modificada de (17)).

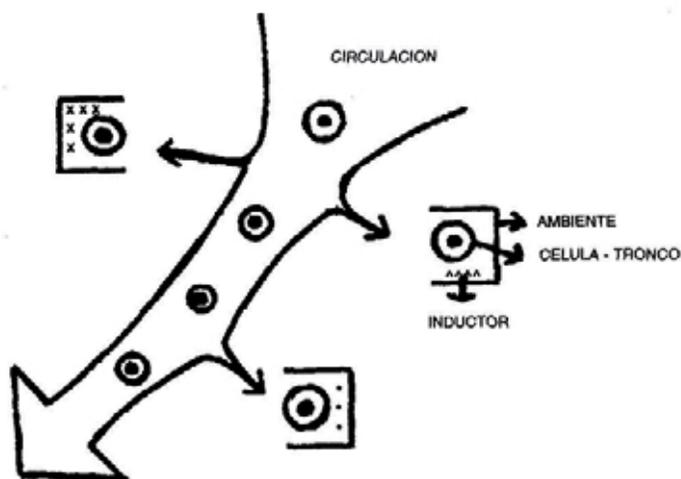


Figura 2.- Nidación y compromiso de las células-tronco (modificada de (17)).

donará, y finalmente con la diferenciación funcional paulatinamente las características específicas de cada serie. En forma paralela se expande la población merced a un número definido de mitosis.

Nidación, compromiso, diferenciación y mitosis están regulados por un sistema de estímulos e inhibiciones dentro del microambiente<sup>15, 16, 17</sup>, en una relación que se parece mucho a la definida por Hutchinson<sup>18</sup> como "nicho ecológico" para las poblaciones animales: tanto en uno como en otro se conjugan muchas variables para otorgar identidad a una célula o a una especie. Es probable que en líneas generales las influencias sean análogas para todo el subphylum vertebrados, dadas las similitudes estructurales del producto terminal, por ejemplo el eritrocito<sup>19, 20, 21</sup>.

Se sabe poco sobre los mecanismos inductores y de autorrenovación que impiden el agotamiento de las células-tronco a lo largo de la vida<sup>9</sup>. En cambio, el sistema de estímulos e inhibiciones que reciben las células ya comprometidas está relativamente bien aclarado: se trata de una combinación de señales transmitidas por células del estroma, productos matriciales (fibronectina, proteoglicanos)<sup>14, 15, 16</sup> contactos célula-célula<sup>9</sup>, inductores químicos de alcance corto (citoquinas, interleuquinas)<sup>22</sup> y largo (eritropoyetina, factores estimulantes de colonias granulocíticas)<sup>23, 24, 25</sup>. También la microvascularización reviste importancia, como se ha demostrado en mamíferos<sup>23</sup>, agnatos<sup>26</sup> y anfibios<sup>27</sup>. La hemopoyesis resulta así un proceso por el cual las células-tronco pierden progresivamente potencialidades y adquieren otras, obedeciendo a influencias externas que actúan sobre sus receptores. Ello explica por qué tiene lugar en órganos específicos, capaces de ofrecerle una secuencia de factores sutilmente programados<sup>28</sup>.

## ONTOGENIA: HEMOPOYESIS EMBRIONARIA Y FETAL

La hemopoyesis embrionaria y fetal también incluye un fenómeno de migración a lo largo del tiempo: empieza fuera del embrión (en el saco vitelino), para trasladarse luego al hígado y al bazo y finalmente a la médula ósea.

En el saco vitelino, posiblemente merced a un medio hormonal adecuado<sup>29, 30, 31</sup>, aparecen los primeros islotes hemopoyéticos que producirán a hemangioblastos (formadores de vasos) y "hemoblastos troncales". Estos últimos, si bien se sabe que son potencialmente pluripotenciales, solamente darán lugar aquí a una eritropoyesis muy particular: con morfología megaloblástica<sup>30</sup>, no sensible a la eritropoyetina, y productora de eritrocitos nucleados similares a los que circulan en los vertebrados no mamíferos<sup>29</sup>. Tal

situación se mantiene hasta la sexta semana de gestación, a partir de la cual es altamente probable que las células tronco circulen y aniden en el hígado y el bazo (cuyos ambientes están ahora preparados para recibirlos). En estos órganos ya se incorporan las otras líneas mieloides y las linfáticas, y los eritrocitos pierden su núcleo antes de trasladarse a la sangre circulante. La última y definitiva estación de la mielopoyesis fetal se inicia en la vigésima semana y marca la separación anatómica de los órganos linfáticos. A medida que se calcifica el cartílago, el mesénquima vascular forma una red fibrilar que permite el asentamiento y la proliferación de las células-tronco: nuevamente, la siembra en las cavidades medulares se produce gracias a la migración de las "semillas" hemopoyéticas en busca de un terreno apropiado. En la figura 3 se esquematizan los tres períodos (extraembrionario, hepatoesplénico y mielolinfático) de la hemopoyesis fetal.

Contemporáneamente con los traslados de la hemopoyesis, cambian también los tipos de hemoglobina producidos<sup>23,31</sup>. En el saco vitelino se encuentran las variantes embrionarias (Gower 1, Gower 2 y Portland); a partir de la duodécima semana la hemoglobina circulante es de tipo F (fetal), y en la semana 32 se inicia el llamado "switch", consistente en una declinación paulatina de la proporción de F y su reemplazo por las variedades adultas (A1 y A2). Como la hemoglobina fetal tiene mayor avidez por el oxígeno que la definitiva adulta, su presencia en el feto favorecía la oxigenación a través de la placenta, ventaja que ya no se hace necesaria después del nacimiento.

Puesto que estas etapas se superponen bastante con las de la hemopoyesis fetal, se podría interpretar que cada órgano puede albergar solamente a una población determinada de precursores eritroides. En realidad, los cambios tienen que ver con fenómenos de activación y represión génica, y los eritroblastos del adulto son capaces de sintetizar hemoglobina F si se los estimula convenientemente<sup>32</sup>.

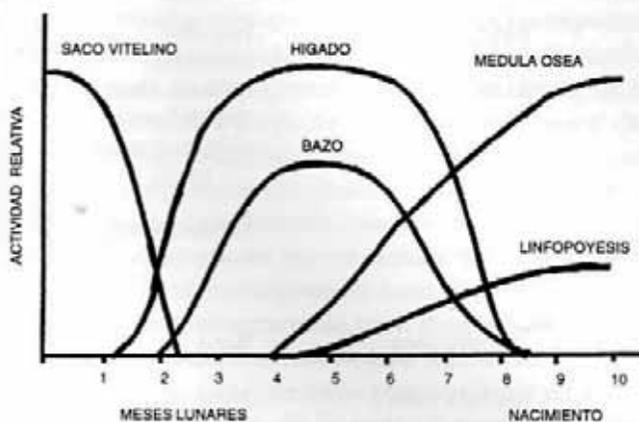


Figura 3. — Hemopoyesis embrionaria y fetal humana (modificada de (31)).

## FILOGENIA: LECCIONES DE LA EVOLUCION

Sorprende lo poco que se sabe de hematología comparada: entre los millones de especies que componen el reino animal, existe información razonable en menos de cien, y detallada en menos de veinte<sup>33</sup>. Es posible que el auge de la biología molecular le haya quitado atractivo a este tipo de estudios morfológicos, haciéndonos perder oportunidades de comprender mejor algunos hechos de la fisiología y la patología humanas.

La costumbre asimila mielopoyesis con médula ósea en una asociación mutuamente necesaria e ineludible. Este concepto es básicamente erróneo, porque soslaya por un lado que la mielopoyesis no es la única función de la médula ósea, y por el otro que el tejido medular es solamente uno de los que tienen capacidades de producción mieloide<sup>33</sup>. Cuando se estudia la mielopoyesis desde el punto de vista filogenético recorriendo la escala evolutiva de los vertebrados, se observa que la naturaleza ha usado, tal vez probando, diferentes lugares para ejercer esa función (Tabla 1).

Algunos ciclóstomos (como *Myxine glutinosa*, que es el vertebrado más simple con eritrocitos hemoglobinizados) tienen focos hemopoyéticos mal definidos en la lámina propia del intestino; en otros (lampreas), estos acúmulos se desplazan y reúnen en la válvula espiral y en el mesenterio dorsal, observándose ya aquí una diferenciación entre pulpa roja (eritropoyética) y blanca (linfopoyética) y también la aparición de funciones macrofágicas y hemocateréticas<sup>34</sup>. En los condroictios o peces cartilagosos, la estructura esplénica se traslada casi totalmente al mesenterio dorsal, y en los osteoictios (peces óseos) el desplazamiento es completo, pudiéndose hablar ya de un bazo propiamente dicho.

Los peces pulmonados, considerados precursores de los anfibios, son parcialmente regresivos puesto que su bazo linfomieloide vuelve a la válvula espiral<sup>34</sup>.

En todas estas especies se pueden observar también focos mielopoyéticos en otros sectores del tubo

TABLA 1  
ORGANOS HEMOPOYETICOS OBSERVADOS  
DURANTE LA EVOLUCION

Torrente circulatorio
Bazo primitivo
Bazo anatómicamente definido
Submucosa intestinal
Riñón (estroma interlobular)
Gónadas (región subcapsular)
Meninges intracraneales
Hígado
Páncreas (espacio periportal)
Médula ósea

digestivo, en el riñón, mesénquima, hígado y, significativamente, en las meninges<sup>26, 34, 35</sup>.

La segregación entre linfopoyesis y mielopoyesis (fundamentalmente eritropoyesis) empieza en los anfibios<sup>34, 35, 36</sup>. En estos animales aparecen los primeros indicios de mielopoyesis medular: en los sapos y ranas después de la metamorfosis y al salir de la hibernación<sup>34, 37</sup>, y en las salamandras en forma casi permanente. Los reptiles ofrecen una transición gradual y hasta elegante hacia las formas más evolucionadas: la mielopoyesis esplénica es más importante que la medular en la iguana, más o menos equivalente en la tortuga, y predominantemente medular en el lagarto<sup>34, 37</sup>. De allí en adelante (aves y mamíferos) la función mieloides es exclusivamente medular, excepto durante los estadios tempranos del desarrollo.

Toda esta información está resumida en la Tabla 2, y se puede sintetizar diciendo que en los peces la mielopoyesis tiene lugar en el hígado y el bazo, en los anfibios se mantiene esta situación pero aparece actividad medular temporaria, en los reptiles se inicia el traspaso hacia la médula ósea, y a partir de las aves

ésta toma el comando exclusivo de la función<sup>34</sup>. Existen otros puntos de inflexión que tal vez no sean simplemente coincidencias, si bien todavía no se ha podido otorgarles un significado: bazo y glóbulos rojos aparecen con la columna vertebral, puesto que los cordados no vertebrados (*Amphioxus*, *Balanoglossus*) no los tienen<sup>34</sup>, y la eritropoyesis intravascular termina en las aves junto con la separación definitiva de los órganos linfáticos de los mieloides<sup>34</sup>. Para el traslado hacia la médula ósea disponemos de una interpretación verosímil: con el desplazamiento de las formas de vida a la tierra firme, los cartílagos se osificaron para dar sostén mecánico al cuerpo y aparecieron cavidades medulares, las que se llenaron de células mieloides. Las causas de esta estrecha asociación no se han aclarado totalmente: durante mucho tiempo se admitió que el tejido óseo originaba al mieloides, pero una observación que data de 1944 propone otra explicación. En ese año, Scharrer<sup>35</sup> publicó sus observaciones en peces primitivos. En los ganoides *Amia* y *Lepisosteus*, las meninges que cubren el cuarto ventrículo forman una gran masa de tejido

TABLA 2  
FILOGENIA DE LA HEMOPOYESIS

Clase	Especie	Mielopoyesis	
		Organo principal	Organos accesorios
Ciclostomos	<i>Myxine glutinosa</i> (mixina)	Intestino	---
	<i>Lampetra wilderi</i> (lamprea)	Bazo	Intestino
Condroictios (peces cartilagosos)	<i>Mustelus canis</i> (escualiforme)	Bazo	Intestino, riñón
	<i>Raja acellata</i> (raya)	Bazo	Intestino, riñón
Dipnoos (peces pulmonados)	<i>Neoceratodus fosteri</i> (barramunda)	Bazo	Intestino, riñón
Osteoictios (peces óseos)	<i>Amia calva</i> (amia)	Bazo	Riñón, meninges
	<i>Cyprinus carpio</i> (carpa)	Bazo	Intestino, riñón
	<i>Salmo gairdneri</i> (trucha arco iris)	Bazo	Intestino, riñón
	<i>Acipenser</i> (esturión)	Bazo	Meninges
Anfibios	<i>Triturus viridescens</i> (salamandra)	Bazo	Hígado, intestino
	<i>Bufo vulgaris</i> (sapo común)	Bazo	Médula ósea
	<i>Rana temporaria</i> (rana)	Bazo	(posthibernación, metamorfosis)
Reptiles	<i>Phrynosoma solare</i> (iguana)	Bazo	Médula ósea
	<i>Emys orbicularis</i> (galápagos europeo)	Bazo y médula ósea	---
	<i>Lacerta muralis</i> (lagartija común)	Médula ósea	Bazo
Aves	Todas	Médula ósea	Ninguno
Mamíferos	Todos	Médula ósea	Ninguno

que se asemeja llamativamente a la médula ósea de los mamíferos: una elaborada red de fibras, un sistema circulatorio sinusoidal e islotes con hemopoiesis activa extravascular, por lo que las células maduras tienen que atravesar las paredes capilares para entrar en la circulación. Aunque esta formación está fuera del esqueleto, se insinúa en las pequeñas cavidades del cartilago vecino. Después de cuarenta años, esta curiosa disposición fue inteligentemente rescatada por Tavassoli<sup>33</sup> como marco de referencia para explicar las conexiones de la mielopoyesis con el cartilago y el hueso. Se trataría de una convergencia, (y no de una relación de origen), para dar lugar a un órgano con características óptimas: la esencial tarea de producir células de la sangre tiene lugar en un compartimiento protegido por la rigidez del hueso compacto, extendido a lo largo del esqueleto para evitar el riesgo de pérdida o lesión de un órgano único, y provisto de una circulación lenta y pulsátil dentro de un marco inextensible que no depende del ritmo cardíaco, ideal para favorecer la expulsión intermitente de células desde el espacio intravascular hacia la sangre circulante. Conviene recordar que convergencias de este tipo, con fusión de dos órganos para formar uno, tienen otros precedentes en la evolución orgánica.

### RELACIONES ONTOGENIA/FILOGENIA

La ley biogenética enunciada por von Bauer y posteriormente por Haeckel sostiene el principio de la recapitulación, vale decir que la ontogenia recapitula la filogenia<sup>38</sup>. En este orden de ideas, los estadios sucesivos del desarrollo individual se corresponderían con los estadios adultos de los antecesores evolutivos (el embrión y feto humano sería primero similar a un pez, luego a un anfibio, a un reptil, y así sucesivamente). La biología moderna ha revisado esta hipótesis<sup>38, 39</sup> y la ha encontrado equivocada. Se interpreta ahora que la ontogenia no recorre la filogenia: repite los mecanismos ontogénicos, los que son similares para todas las especies. Este concepto se puede entender mejor comparando, por ejemplo, la importancia relativa del bazo y de la médula ósea a lo largo de la escala evolutiva y del desarrollo intrauterino humano (Figura 4): en casi todos los animales los fenómenos de migración y transferencia de la función mielopoyética están esbozados o presentes en mayor o menor grado. Lo que explica que la mielopoyesis humana esté también genéticamente programada para desplazarse por diferentes órganos, los cuales a su vez están también genéticamente programados para recibirla en determinados momentos de la vida. Y puede entonces

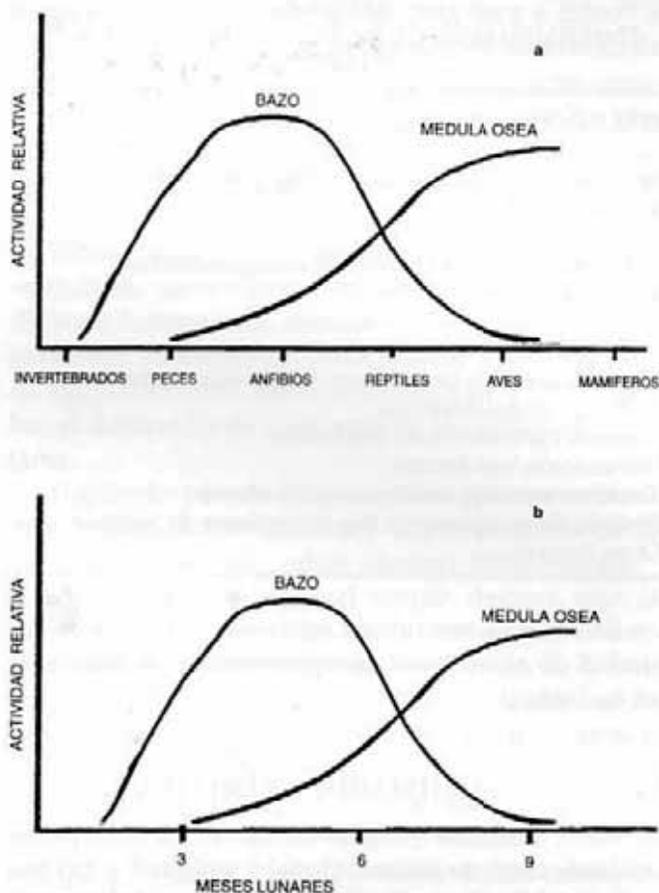


Figura 4.— Actividad hemopoyética relativa a lo largo de: a) la escala evolutiva; b) la gestación humana.

admitirse que tanto las células-tronco como los ambientes que alguna vez las alojaron, pueden revertir a la situación ancestral si las circunstancias fisiopatológicas así lo exigen, dando lugar al fenómeno de la metaplasia mieloide.

### FISIOPATOLOGIA

Al nacer, la mielopoyesis extramedular es prácticamente nula en el hombre<sup>40, 41</sup>; por lo tanto la presencia de tejido mieloide diferenciado en cualquier órgano fuera de la médula ósea debe considerarse metaplasia (establecemos aquí el requisito de madurez celular, para excluir la infiltración que se observa, por ejemplo, en las leucemias agudas).

Puesto que un órgano tiene funciones mielopoyéticas cuando sus células-tronco y el microambiente que las rodea se adaptan recíprocamente en una relación de tipo semilla/suelo, metaplasia mieloide significa que se establece una colaboración funcional de este tipo en un órgano que no es el habitat natural de la mielopoyesis.

TABLA 3  
ENFERMEDADES QUE PRESENTAN METAPLASIA  
MIELOIDE

MALIGNAS (primitivas)

Síndrome mieloproliferativo crónico (en especial mielofibrosis)

NO MALIGNAS (secundarias) (compensadoras, reactivas)

Osteopetrosis

Algunas anemias hemolíticas: talasemias, autoinmunes

Anemias megaloblásticas

Algunas carcinomatosis medulares

Intoxicación con benzol

Trombocitopenias autoinmunes (a veces)

Período de recuperación pos trasplante de médula ósea

Otras (raras)

Se observa metaplasia mieloide en una gran variedad de situaciones fisiopatológicas, enumeradas en la Tabla 3.

### METAPLASIA MIELOIDE PRIMITIVA

En el síndrome mieloproliferativo, la metaplasia mieloide tiene un sustrato clonal y maligno<sup>42</sup> y por eso se la considera "primitiva". Si bien se ve en la leucemia mieloide crónica, la trombocitopenia esencial y la fase final de la policitemia vera, la enfermedad más representativa es la mielofibrosis o metaplasia mieloide agnógena<sup>43, 44</sup>. En esta variedad del síndrome, una proliferación megacariocítica maligna provoca una fibrosis medular (de carácter reactivo, vale decir no maligno) que modifica el microambiente medular de forma tal que las células-tronco buscan parénquimas más receptivos y los encuentran en los órganos que una vez las alojaron: el hígado y el bazo.

La presencia de numerosos precursores mieloides circulantes, observada inicialmente por Chervenick en 1973<sup>45</sup> y verificada reiteradamente después<sup>46, 47</sup>, y las severas pancitopenias que suelen aparecer cuando se irradia el bazo aun con dosis muy bajas<sup>48</sup> apoyarían la teoría de la migración y posterior asentamiento extramedular en esta entidad. En algunos enfermos se reitera casi exactamente la situación fetal: las curvas ferrocinéticas, representativas de la eritropoyesis, repiten el modelo embrionario y muestran un hígado y un bazo muy activos con una médula ósea francamente hipocaptante<sup>49</sup>. El significado funcional de este traslado es discutible, porque la mielopoyesis extramedular es mayoritariamente inefectiva y cuando la esplenomegalia se hace considerable aparece el fenómeno del hiperesplenismo, que acentúa la pancitopenia en lugar de atenuarla<sup>42, 44</sup>.

Vale la pena recordar que la normalización del estroma medular por alotransplante<sup>50</sup> y tal vez por curetaje endosteal<sup>51</sup> pueden restablecer la mielopoyesis medular y revertir la metaplasia.

Otras localizaciones mieloides observadas en esta enfermedad, como en las meninges<sup>52</sup>, el cerebro<sup>53</sup>, el tracto digestivo<sup>43</sup>, el riñón<sup>43</sup> o la piel<sup>43</sup>, son menos difíciles de interpretar si se recuerda que no son novedades filogenéticas.

### METAPLASIA MIELOIDE REACTIVA O SECUNDARIA

Se suele ver en una variedad de enfermedades no relacionadas entre sí excepto por la presencia de anomalías en el estroma de la médula ósea y/o alteraciones no malignas de la hemopoyesis.

La osteopetrosis<sup>54</sup> es un interesante ejemplo de metaplasia mieloide, en este caso claramente compensadora, porque si bien la médula esta invadida por tejido osteoide aquí no hay trasfondo neoplásico alguno.

En otras situaciones, el mecanismo patogénico es más oscuro. Por ejemplo, es relativamente común encontrar focos eritropoyéticos en el hígado y el bazo de las talasemias graves<sup>40, 55</sup>, pero no se ven casi nunca en otras anemias hemolíticas (como la esferocitosis hereditaria) aún cuando cursen con hemoglobinemias muy bajas. En algunas anemias aplásticas el defecto parece residir solamente en el estroma<sup>56</sup>, pero tampoco aparecen en ellas focos mielopoyéticos extramedulares. En muchos mamíferos pequeños, en especial el ratón, la médula ósea roja activa ocupa prácticamente todos los espacios accesibles del esqueleto y ante el mínimo incremento de las demandas aparece mielopoyesis compensadora en el bazo<sup>41</sup>, lo que indica que el microambiente permanece receptivo en este órgano. Como en el ser humano no se da esta circunstancia, se supone que los focos mielopoyéticos que aparecen en estas formas reactivas podrían ser el resultado de un "atrapamiento" en el filtro esplénico de precursores que tuvieron acceso a la circulación desde una médula ósea enferma y son capaces de producir pequeños focos activos dentro de los sinusoides del bazo<sup>57</sup>.

Un caso interesante de mielopoyesis extramedular es el que se observa durante la fase posterior al trasplante de médula ósea<sup>58, 59</sup>. Cuando la hemopoyesis se reconstituye, aparecen tanto hematíes con características fetales (macroцитos, con hemoglobina F y título elevado de antígeno i) como actividad mielopoyética en el hígado y el bazo. Parece por lo tanto que bajo una intensa demanda funcional, todos los tejidos con matriz mielopoyética durante la

ontogénesis son reactivados y repoblados, si bien no se pudo aclarar todavía si este fenómeno se debe a una readaptación primaria del microambiente o a una consecuencia de la reaparición de clones con características fetales<sup>58</sup>.

## ASPECTOS EXPERIMENTALES

Los modelos animales de enfermedades humanas son herramientas útiles para estudiar mecanismos fisiopatológicos<sup>60</sup>. En el caso de la metaplasia mieloide, no hay ejemplos espontáneos y por eso se ha ensayado la producción artificial de lesiones medulares, fibrosantes o no, que causen insuficiencia funcional y "expulsen" a las células-tronco, obligándolas a colonizar en otros parénquimas.

La mielofibrosis experimental se intentó por primera vez en 1924<sup>61</sup>, y desde entonces se han probado numerosos agentes: isquemia medular por inyección de trombina, disrupción mecánica de los vasos, benceno, citostáticos (en especial busulfan), acetato de plomo, radiaciones ionizantes, proteínas heterólogas y algunos virus<sup>62</sup>.

No todas las mielopatías así obtenidas se acompañan de metaplasia mieloide, pudiéndose rescatar tres ejemplos: la mielofibrosis por inyección de estrona a ratones<sup>63</sup> y de saponina a conejos<sup>64</sup>, y la insuficiencia medular por 89Sr en ratones<sup>65</sup>. En todas ellas hay gran aumento de células-tronco circulantes, y la prominente metaplasia mieloide esplénica se interpreta como claramente compensadora ya que la esplenectomía se traduce invariablemente en citopenias periféricas.

Se han descrito también dos modelos de metaplasia mieloide esplénica sin fibrosis ni atrofia medular: por inyección del agente hemolítico fenilhidrazina a conejos<sup>66</sup> (que provoca también entrada masiva de células progenitoras a la circulación<sup>67</sup>, y por inyección de dextran a perros<sup>68</sup> con una eventual modificación del microambiente esplénico debida al polímero.

La identificación de sustancias tales como el "factor de crecimiento derivado de las plaquetas" (considerado responsable de la fibrosis medular en los síndromes mieloproliferativos)<sup>64</sup> y de los genes que las codifican, puede abrir paso a nuevos modelos animales más afines con la patología humana.

## CONCLUSIONES

La metaplasia mieloide es un fenómeno interesante porque tiene que ver con las relaciones entre las células precursoras, su ambiente y los factores que regulan su diferenciación. Si bien las modernas téc-

nicas de cultivo in vitro de médula ósea a corto<sup>69</sup> y largo<sup>70</sup> plazo (incluyendo este último el desarrollo de células del estroma como sostén) han abierto caminos muy interesantes, no puede negarse que los procesos in vivo se parecen más a lo que sucede en las enfermedades humanas.

Toda esta información ganó especial relevancia en los últimos años, puesto que los alo y autotransplantes medulares, como nuevas formas de tratamiento para diversas hemopatías, tumores sólidos y desórdenes genéticos, requieren un conocimiento muy detallado de los mecanismos hemopoyéticos básicos que regulan el desarrollo de cada una de las subseries celulares.

Habiendo pasado revista a los aspectos evolutivos, embrionarios, clínicos y experimentales de la metaplasia mieloide, caben algunas conclusiones:

1) Como regla general puede decirse que la hemopoyesis en su conjunto, y la mielopoyesis en particular, han demostrado ser, en el curso de la evolución orgánica, un proceso nómada, dado que la filogenia animal revela numerosos "ensayos naturales" hasta el asentamiento definitivo que aparece en los mamíferos superiores. Lo que subraya la importancia del estudio de las especies llamadas "inferiores" para entender mejor los mecanismos normales y patológicos que operan en los individuos más complejos<sup>71</sup>.

2) Hay varios mecanismos que pueden provocar metaplasia mieloide:

a) En el síndrome mieloproliferativo, la mielopoyesis extramedular tiene origen autóctono como expresión de malignidad.

b) Cuando la mielopoyesis medular es insuficiente o modifica su estroma haciéndolo inviable para las células-tronco, estas migran en un intento compensador (osteopetrosis, carcinomatosis óseas), hacia los órganos que las alojaron durante la etapa fetal.

c) En algunas enfermedades medulares, las células precursoras circulantes pueden ser atrapadas en el filtro esplénico y dar origen a nidos mielopoyéticos temporarios que no necesariamente significan metaplasia mieloide estable<sup>41, 57</sup>.

d) En ciertas afecciones, malignas o no, reaparecen o se reactivan clones celulares de tipo fetal que vuelven a los lugares ancestrales para proliferar<sup>72</sup>. El período inmediato postransplante de médula ósea puede ser un ejemplo de esta variedad.

No sería entonces totalmente erróneo decir que, en determinadas circunstancias, la mielopoyesis humana toma el "camino de vuelta" hacia la situación fetal y, aún cuando la ley de Haeckel ya no se verifica, que en cierto sentido también vuelve a sus ancestros evolutivos en el sentido darwiniano<sup>73</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Robbins SL, Cottrian RS. Patología estructural y funcional, 2da. Edición. México DF: Interamericana, 1985.
2. Zapata AG, Cooper EL. *The immune system: comparative histophysiology*. New York: John Wiley & Sons, 1990.
3. Babior BM, Stossel TP. *Hematology. A pathophysiological approach*. 3ª Edición New York: Churchill Livingstone, 1994.
4. Lord BI, Testa NG. The hemopoietic system: structure and regulation. En: Testa NG, Gale RP, editores. *Hematopoiesis*. New York: Marcel Dekker Inc, 1988; 1-26.
5. Allen TD, Dexter TM. Ultrastructural aspects of erythropoietic differentiation. *Differentiation* 1982; 21: 86-94.
6. Allen TD, Dexter TM. The essential cells of the haemopoietic microenvironment. *Exp Hematol* 1984; 12: 517-21.
7. Tsai S, Patel VP, Beaumont E, Lodish HF, Nathan DG, Sieff CA. Differential binding of erythroid and myeloid progenitors to fibronectin. *Blood* 1987; 69: 1587-94.
8. Pulsford A, Zapata A. Macrophages and reticulum cells in the spleen of the dogfish *Scyliorhinus canicula*. *Acta Zool (Stockh)* 1989; 70: 221-7.
9. Zipori D. The renewal and differentiation of hemopoietic stem cells. *Faseb J* 1992; 6: 2691-7.
10. Lajtha LG, Schofield R. On the problem of differentiation in haemopoiesis. *Differentiation* 1974; 2: 313-20.
11. Ogawa M. Differentiation and proliferation of hemopoietic stem cells. *Blood* 1993; 11: 2844-53.
12. Till JE, McCulloch EA. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal bone marrow cells. *Radiat. Res.* 1961; 14: 213-22.
13. Weiss L. Functional organization of the hemopoietic tissues. En: Hoffman R, Benz C, Shaffil SJ, Furie B, Cohen HJ, editores. *Hematology, basic principles and practice*. New York: Churchill Livingstone, 1991; 82-97.
14. Tavassoli M, Minguell JJ. Homing of hemopoietic progenitors to the marrow. *Proc Soc Exper Biol Med* 1991; 196: 367-73.
15. Gordon MY. Extracellular matrix of the marrow microenvironment. *Br J Haematol* 1988; 70: 1-4.
16. Wolf NS, Trentin JJ. Hemopoietic colony studies. V. Effect of hemopoietic organ stroma on differentiation of pluripotent stem cells. *J Exp Med* 1968; 127: 205-14.
17. Kretschmar AL. Comment on cover. *Exp Hematol* 1969; 19:V.
18. Hutchinson GE. *Introducción a la ecología de poblaciones*. Barcelona: Bluna, 1981.
19. Zanjani E, Yu MLL, Perlmutter A, Gordon A. Humoral factors influencing erythropoiesis in the fish (Blue gourami-*Trichogaster trichogaster*). *Blood* 1969; 33: 573-81.
20. Rosse WF, Waldmann T. Factors stimulating erythropoiesis in frogs. *Blood* 1963; 22: 66-72.
21. Glomski CA, Tarnburlin J, Chainani M. The phylogenetic odyssey of the erythrocyte. III. Fish, the lower vertebrate experience. *Histol Histopath* 1992; 7: 501-28.
22. Gutterman J. Overview of advances of biological proteins in human cancer. *Sem Oncol* 1988; 15 (Suppl 5) : 2-6.
23. Zipori D. Hemopoietic microenvironments. En: Testa NG, Gale RP, editores. *Hematopoiesis*. New York: Marcel Dekker Inc, 1988; 27-62.
24. Eckardt KU, Bauer C. Erythropoietin in health and disease. *Eur J Clin Invest* 1989; 19: 117-27.
25. Gordon MY. Hemopoietic growth factors and receptors: bound and free. *Cancer Res* 1991; 3: 127-33.
26. Tanaka Y, Saito Y, Gotoh H. Vascular architecture and intestinal hemopoietic nests of two cyclostomes, *Eptatetrus burgeri* and *Ammocoetes* of *Entosphenus reissneri*: a comparative morphological study. *J Morphol* 1981; 170: 71-93.
27. Tanaka Y. Architecture of the marrow vascularization in three amphibian species and its significance in the hemopoietic development. *Am J Anat* 1976; 145: 485-97.
28. Metcalf D. Hemopoietic regulators: redundancy or subtlety? *Blood* 1993; 82: 3515-23.
29. Tavassoli M. Embryonic and fetal hemopoiesis: an overview. *Blood Cells* 1991; 1: 269-81.
30. Kelemen E, Calvo W, Fliedner TM. *Atlas of human hemopoietic development*. Berlin: Springer Verlag, 1979.
31. Brown MS. Fetal and neonatal erythropoiesis. En: Stockman JA, Pochedly C, editores. *Developmental and neonatal hematology*. New York: Raven Press, 1988; 39-56.
32. Adamson JW. Hemoglobin-From F to A, and back. *New Eng J Med* 1984; 310: 917-9.
33. Tavassoli M. Bone marrow in boneless fish: lessons of evolution. *Med Hypoth* 1986; 20: 9-15.
34. Andrew W. *Comparative Hematology*. New York: Grune & Stratton, 1965.
35. Scharrer E. The histology of the meningeal myeloid tissue in the ganoids *amia* and *lepisosteus*. *Anat Rec* 1944; 88: 291-310.
36. MacFarlane RC, Robb-Smith AHT. *Functions of the blood*. London: Academic Press, 1961.
37. Tavassoli M, Joffey JM. *Bone marrow: structure and function*. New York: Alan R Liss, 1983.
38. Beck WS, Liem KF, Simpson GG. *Life, an introduction to biology*, 3ra ed. New York: Harper Collins, 1991.
39. Gould SJ *The Flamingo's smile*. New York: WW Norton & Company, 1985.
40. Crosby WH. Hematopoiesis in the human spleen. *Arch Intern Med* 1983; 143: 1321-2.
41. Freedman MH, Saunders EF. Hematopoiesis in the human spleen. *Am J Hematol* 1981; 11: 271-5.
42. Munker R, Koerner HP. Pathobiology of the myeloproliferative disorders. En: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ. *Hematology, basic principles and practice*. New York: Churchill Livingstone, 1991: 817-34.
43. Ward HP, Block MH. The natural history of agnogenic myeloid metaplasia (AMM) and a critical evaluation of its relationship with the myeloproliferative syndrome. *Medicine (Balt)* 1971; 50: 357-420.
44. Weinstein IM. Idiopathic myelofibrosis: historical review, diagnosis and management. *Blood Rev* 1991; 5: 98-104.
45. Chervenick PA. Increase in circulating stem cells in patients with myelofibrosis. *Blood* 1973; 41: 67-72.
46. Hibbin JA, Nioku O, Matutes E, Lewis SM, Goldman MRC. Myeloid progenitors cells in the circulation of patients with myelofibrosis and other myeloproliferative syndromes. *Br J Haematol* 14, 57: 495-50
47. Partaven S, Runtu T, Vuopio P. Circulating hemopoietic progenitors in myelofibrosis. *Scand J Haematol* 1982; 29: 325-30.
48. Silverstein MN. Control of hypersplenism and painful splenomegaly in myeloid metaplasia by irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977; 2: 1221-2.
49. Beguin Y, Fillet G, Bury J, Fairon I. Ferrokintic study of splenic erythropoiesis: relationship among clinical diagnosis, myelofibrosis, splenomegaly, and extramedullary erythropoiesis. *Am J Hematol* 1989; 32: 123-8.
50. Dokal I, Jones L, Deenmamode M, et al. Allogenic bone marrow transplantation for primary myelofibrosis. *Br J Haematol* 1989; 71: 158-60.
51. Wimer BM, Van Dyke D. Endosteal curettage for myelofibrosis: an example of autologous marrow transplantation. *Exp Hematol* 1969; 19: 22.
52. Landolfi R, Colosimo C, de Candia E, Castellana MA, de Cristofaro R, Trodella L, et al. Meningeal hemopoiesis. *Cancer* 1988; 62: 2346-9.
53. Cameron WR, Rounert M, Brun A. Extramedullary hema-

- topoiesis of CNS in postpolycythemic myeloid metaplasia. *N Eng J Med* 1982; 305: 765.
51. Marcus JR, Filbach E, Aker M. Circulating myeloid and erythroid progenitor cells in malignant osteopetrosis. *Acta Haematol* 1982; 67: 185-9.
  52. Wolf BC, Neiman RS. Disorders of the spleen. Philadelphia: WB Saunders Company, 1989.
  53. Tazzari M. Bone Marrow and hemopoiesis. En: Shahidi NT, editor. *Aplastic anemia and other bone marrow failure syndromes*. New York: Springer-Verlag, 1990: 1-24.
  54. Wolf BC, Luzzano C, Neiman RS. Evidence to suggest that the human fetal spleen is not a hematopoietic organ. *Am J Clin Pathol* 1983; 80: 140-4.
  55. Arnold A, Calvo W, Heyrner B, Schmeiser T, Heimpel H, Kuback B. Extramedullary haemopoiesis after bone marrow transplantation. *Scand J Haematol* 1985; 34: 9-12.
  56. Weinberg RS, Schofield JM, Lenes AL, Brochstein J, Alter BP. Adult "fetal-like" erythropoiesis characterizes recovery from bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1986; 63: 415-24.
  57. Andrews EJ, Ward BC, Altman NH. Spontaneous animal models of human disease. Volumen 1. New York: Academic Press, 1979.
  58. Pentimalli F. Über die chronische proteinvergrftung. *Klin Wochens* 1924; 3: 2090-3.
  59. Hamstein W. Experimental myelofibrosis. *Clin Hematol* 1975; 4: 457-78.
  60. Morse BS, Giuliani D, Soremekum M, Difino S, Giuliani ER. Adaptation of hemopoietic tissue resulting from estrone-induced osteosclerosis in mice. *Cell Tissue Kinet* 1974; 7: 113-23.
  61. Wang JC, Tobin MS. Mechanism of extramedullary haematopoiesis in rabbits with saponin-induced myelofibrosis and myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 1982; 51: 277-84.
  62. Adler SS, Trobaugh FE, Knospe W. Hemopoietic stem cell dynamics in <sup>89</sup>Sr marrow-ablated mice. *J Lab Clin Med* 1977; 89: 592-602.
  63. Wang JC, Ahmed F, Spain D, Tobin MS. Induction of myeloid metaplasia in the absence of myelofibrosis. *Blood* 1977; 50 (supl 1): 232.
  64. Brockbank KGM. Circulating erythroid progenitors in normal and anemic rabbits. *Blut* 1983; 43: 131-7.
  65. Calvo W, Ross WM, Flidner TM. Stimulation of extramedullary hemopoiesis by dextran sulfate. *Blut* 1983; 46: 39-45.
  66. Metcalf D. Hemopoietic colonies. Berlin: Springer-Verlag, 1977.
  67. Dexter TM, Spooncer E. Growth and differentiation in the hemopoietic system. *Annu Rev Cell Biol* 1987; 3: 423-41.
  68. Smith HW. From fish to philosopher. New York: Doubleday & Company, 1961.
  69. Beaven GH. Studies in human fetal hemoglobin II. Fetal hemoglobin levels in healthy children and adults and in certain hematologic disorders. *Br J Haematol* 1960; 6: 201-22.
  70. Darwin C. El origen de las especies por medio de la selección natural. México: Editorial Gujalko SA, 1957.