

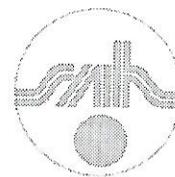
Controversias en el diagnóstico de trombocitemia esencial

Felisa C. Molinas

Hematología Investigación, IDIM Alfredo Lanari,
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires;
Unidad Ejecutora IDIM-CONICET

Fecha de recepción: 15/2/07

Fecha de aceptación: 1/3/07



ARTÍCULO
ESPECIAL

HEMATOLOGIA, Vol. 10 Nº 3: 77-79
Setiembre-Diciembre, 2006

Los desórdenes mieloproliferativos crónicos que no tienen la translocación t (9, 22), cromosoma Philadelphia, constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por el aumento de una de las líneas celulares hematopoyéticas y cuya etiopatogenia molecular no está aún aclarada. Ellos son la policitemia vera (PV), la trombocitemia esencial (TE) y la mielofibrosis con metaplasia mieloidea (MMM). Una característica de la PV es la proliferación espontánea de colonias eritroides en ausencia de factores de crecimiento, que también pueden presentar algunos pacientes con TE. Así como los pacientes con TE pueden tener proliferación espontánea de megacariocitos. Se postuló entonces que la formación de colonias eritroides espontáneas podría ser uno de los criterios para el diagnóstico de PV y TE. La clonalidad de los síndromes mieloproliferativos fue demostrada por Fialkow¹ por el hallazgo de un sólo tipo de G6PD en los granulocitos de mujeres con esta enfermedad. Posteriormente, El-Kassar y col.² demostraron la clonalidad de la trombocitemia esencial por el análisis de la metilación del gen del receptor de andrógeno HUMARA y de otros genes relacionados con el cromosoma X, entre ellos la G6PD. Harrison y col.³ analizaron la inactivación del cromosoma X en trombocitemia esencial y pusieron en evidencia que estos estudios deben realizarse en mujeres menores de 60 años por el *skewing* que puede dar un falso resultado positivo. Además, encontraron por primera vez una

relación entre los episodios tromboembólicos con la forma clonal de la enfermedad. La sobreexpresión del ARNm del receptor de la *polycythemia rubra vera* (PRV-1) en los granulocitos de los pacientes con policitemia vera se halló en grado variable, en alrededor del 70% de estos pacientes, y en menor porcentaje en trombocitemia esencial. Según algunos autores esta sobreexpresión también se relaciona con una mayor incidencia de complicaciones tromboembólicas y con la formación de colonias espontáneas⁴.

Dado que no existe aún un marcador de trombocitemia esencial (TE), el diagnóstico de este síndrome mieloproliferativo (SMP) se realiza por exclusión de los otros SMP crónicos Philadelphia negativo. El Grupo de Estudio de la Policitemia Vera (PVSG) fue el que primero definió estos criterios⁵. Estos eran el recuento de plaquetas >600.000/ μ l; hemoglobina =13g/100 ml o masa globular normal (hombres <36 ml/Kg, mujeres <32 ml/kg); la presencia de hierro de depósito en MO; cromosoma Philadelphia negativo; fibrosis colágena ausente o fibrosis reticulínica en menos de 1/3 del área, sin esplenomegalia o reacción leucoeritroblástica y ausencia de causas de trombocitosis reactiva.

Aún utilizando estos criterios diagnósticos había dificultad para tener la certeza de si la evolución ulterior de estos pacientes a mielofibrosis, PV o mielodiasplasia es verdadera o si los criterios diagnósticos para TE propuestos en 1986 no eran lo suficientemen-

te restrictivos para eliminar estos diagnósticos al inicio de la enfermedad.

Por lo tanto, los criterios fueron modificados en 1997 por el mismo grupo con las siguientes modificaciones⁶: hierro de depósito en MO, VCM y/o ferritina normales; cromosoma Philadelphia o translocación BCR/ABL negativo; fibrosis en menos de 1/3 del área de biopsia, sin esplenomegalia marcada ni cuadro leucoeritroblástico en sangre periférica; sin evidencia morfológica o citogenética de síndrome mielodisplásico.

El punto más controvertido es diferenciar histológicamente la TE de la fase celular de la mielofibrosis. En este sentido el grupo de Thiele⁷ fue de los primeros en alertar acerca de la confusión para discriminar estas entidades, dado que no había consenso para diferenciar la MO de una trombocitemia esencial de la fase inicial o celular de mielofibrosis. Thiele⁸ sostiene que se debe discriminar entre TE verdadera, cuestionable o falsa, basados en la presencia de fibrosis reticulínica y acúmulos de megacariocitos displásicos. Este autor también sostiene que es importante hacer el diagnóstico de mielofibrosis en la fase inicial y no esperar la aparición de cambios leucoeritroblásticos en sangre periférica, pues cuando esto sucede ya se está en una etapa avanzada de mielofibrosis.

La Organización Mundial de la Salud en 2001⁹, propuso algunos cambios en los criterios para el diagnóstico de la TE. Los agrupa en *criterios positivos* cuando el recuento de plaquetas es superior a 600.000/ μ l y la médula ósea tiene proliferación fundamentalmente de megacariocitos grandes y de aspecto maduro. Los *criterios de exclusión* son la evidencia de PV, de LMC, de fibrosis idiopática (en ausencia de fibrosis colágena y ausencia o mínima fibrosis reticulínica), de síndrome mielodisplásico y de trombocitosis reactiva. Sin embargo, algunos autores consideran que la cifra de plaquetas de 600.000/ μ l excluye pacientes con número de plaquetas entre 400.000/ μ l y 600.000/ μ l¹⁰.

A partir de 2005 se publicaron varios trabajos que analizan, en pacientes con síndromes mieloproliferativos, una mutación en el dominio de la pseudoquinasa (JH2) que cambia una valina en posición 617 por fenilalanina (Val617Phe) que da lugar a la activación constitutiva de la tirosina quinasa del JAK2^{11, 12, 13, 14}. Las JAK quinastas transducen la señal después de la unión al receptor de la citoquina o factor de crecimiento. La unión del ligando lleva a la fosforilación del JAK y del receptor. Esto conduce a su vez, a la fosforilación de moléculas de la familia STAT que median la señal de transducción. La mutación del JAK2 se observó en grado variable en los síndromes mieloproliferativos. La mutación es heterocigota en la

mayoría de los casos y se demostró que la homocigocidad de debe a recombinación genética. La mutación del JAK2 se halló en el 97% de pacientes con policitemia vera, el 57% en trombocitemia esencial y en 50% en mielofibrosis¹¹. El porcentaje de homocigocidad oscila en PV entre el 25-33%, en TE entre 0-7% y en MMM entre 9-29%¹⁵.

El interrogante que surge es si los estudios moleculares podrían ser de utilidad para cambiar la clasificación de los desórdenes mieloproliferativos de acuerdo a los criterios de la PVSG o de la WHO, en otra clasificación de acuerdo a las características moleculares, para diferenciar de manera más precisa a los pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas o de evolución a mielofibrosis o a leucemias agudas. Sin embargo, para sostener esta propuesta se debe tener en cuenta que es evidente que los pacientes con TE, PV y MMM requieren la concomitancia de otra alteración molecular para desarrollar la enfermedad.

Tomando en cuenta la frecuencia con que aparece la mutación del JAK2, Campbell y Green¹⁶ propusieron otros criterios para el diagnóstico de TE de acuerdo a si tienen o no la mutación del JAK2. Es decir, clasifican la TE en dos tipos, JAK2 positivo o negativo. Más recientemente¹⁷, incluyen a los tres entidades, PV, TE y MMM, de acuerdo a si tienen o no la mutación del JAK2. En el caso de la TE además de la mutación requieren tener plaquetas >450.000/ μ l y ningún otro síndrome, ya sea mieloproliferativo o mielodisplasia. Esta nueva propuesta de clasificación de los síndromes mieloproliferativos deberá ser validada por estudios prospectivos.

REFERENCIAS

1. Fialkow PJ, Faguet GB, Jacobson RJ, Vaidya K, Murphy S. Evidence that essential thrombocythemia is a clonal disorder with origin in a multipotent stem cell. *Blood*. 1981; 58: 916-919.
2. El-Kassar N, Hetet G, Briere J, Grandchamp B. Clonality of hematopoiesis in essential thrombocythemia: advantages of studying T lymphocytes and platelets. *Blood* 1997; 89: 128-134.
3. Harrison CN, Gale RE, Machin SJ, Linch DC. A large proportion of patients with essential thrombocythemia do not have a clonal disorder and may be at lower risk of thrombotic complications. *Blood* 1999; 93: 417-424.
4. Griesshammer M, Klippel S, Strunck E, Temerinac S, Mohr U, Heimpel H, Pahl HL. PRV-1 mRNA expression discriminates two types of essential thrombocythemia. *Ann Haematology* 2004; 83: 364-370.
5. Murphy S, Iland H, Rosenthal D, Laszlo J. Essential thrombocythemia: an interim report from the polycythemia vera study group. *Seminars in Hematology* 1986; 23: 177-182.
6. Murphy S, Peterson P, Iland H, Laszlo J. Experience of the Polycythemia Vera Study group with essential thrombocythemia: a final report on diagnostic criteria, and leukemic transition by treatment. *Seminars in Hematology* 1997; 34: 29-39.
7. Thiele J, Kvasnicka HM, Zankovich R, Diehl V. Relevance of bone marrow features in the differential diagnosis between

- essential thrombocythemia and early stage idiopathic myelofibrosis. *Haematologica* 2000; 85: 1126-1134.
8. Thiele J, Kvasnicka HM. Grade of bone marrow fibrosis is associated with relevant haematological findings- a clinicopathological study on 835 patients with chronic idiopathic myelofibrosis. *Ann Hematology* 2006; 85: 226-232.
 9. Vardiman JW, Brunning RD, Harris NL. WHO histological classification of chronic myeloproliferative diseases. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors. World Health Organization Classification of tumors: tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press; 2001. pp 17-44.
 10. Tefferi A. Essential thrombocythemia: scientific advances and current practice. *Current Opinion in Hematology* 2006; 13: 93-98.
 11. Baxter EJ, Scott LM, Campbell OJ, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005; 365: 1054-1056.
 12. James C, Ugo V, Le Couedic JP, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signaling causes polycythemia vera. *Nature* 2005; 434: 1144-1148.
 13. Levine RL, Wadleigh M, Cools JM, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 2005; 7: 387-397.
 14. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *New Engl J Medicine* 2005; 352: 1779-1790.
 15. Harrison CN, Green AR. Essential thrombocythemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2006; 19: 439-453.
 16. Campbell PJ, Green AR. Management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Hematology 2005 ASH, Education Program Book*. p 201-208.
 17. Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferative disorders. *New Engl J Med* 2006; 355: 2452-2466.